

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-080119

(43)Date of publication of application : 26.03.1999

(51)Int.Cl.

C07D207/16

A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/495

C07D207/34

C07D213/74

C07D241/04

C07D261/08

C07D295/12

C07D333/38

C07D401/12

C07D401/12

C07D405/12

C07D405/12

C07D405/12

C07D409/12

C07D409/14

C07D409/14

C07D413/12

C07D413/14

(21)Application number : **10-198203** (71)Applicant : **SANKYO CO LTD**

(22)Date of filing : **14.07.1998** (72)Inventor : **NARUTO SHUNJI**

TONOHIRO TOSHIYUKI

SUGIMOTO MASAHIKO

IWATA NOBUYOSHI

(30)Priority

Priority number : **09189606** Priority date : **15.07.1997** Priority country : **JP**

(54) PIPERAZINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the

subject new compound having excellent

serotonin 1A receptor operating action and

serotonin 2 receptor antagonism, having

weak toxicity and useful as a treating and

preventing agent for psychoneurosis.

SOLUTION: This compound is represented

by the formula [R¹ is a 6-14C aryl or a 5-6-membered saturated heterocycle;

R^{2a}, R^{2b} and R³ are each H or a 1-6C alkyl; R⁴ is a 6-14C aryl or a 5- or

6-membered saturated heterocycle; R⁵ is H, a halogen or a 1-6C alkyl; (m) is

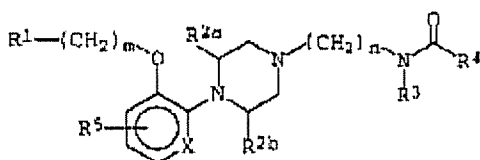
1-3; (n) is 1-6; X is C or N], e.g.

N-{2-[4-(2-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}benzamide. The compound of

the formula is obtained by reacting, e. g. a carboxyl compound with an amino

compound in an inert solvent by an acid halide method or the like and reacting

the resultant compound with a compound of the formula R^{3a}-Z (R^{3a} is a 1-6C



alkyl; Z is a leaving group) in the presence of a base. The reaction temperature and the reaction time are preferably 0-50°C and 30 min-5 hr, respectively.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-80119

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月26日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 207/16		C 0 7 D 207/16	
A 6 1 K 31/44	AAE	A 6 1 K 31/44	AAE
	AAK		AAK
	AED		AED
31/495	AAN	31/495	AAN
審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全 85 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-198203	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 7月14日	(72) 発明者	成戸 俊二 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-189606	(72) 発明者	殿広 利之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平9(1997) 7月15日	(72) 発明者	杉本 雅彦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

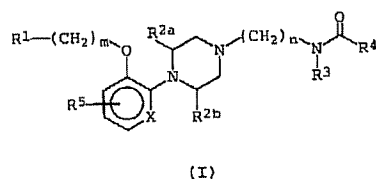
(54) 【発明の名称】 ピペラジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた 5-H T₂ 受容体拮抗作用及び 5-H T_{1a} 受容体作動作用を有し、医薬として有用であるピペラジン誘導体を提供する。

【解決手段】該ピペラジン誘導体は、一般式

【化1】

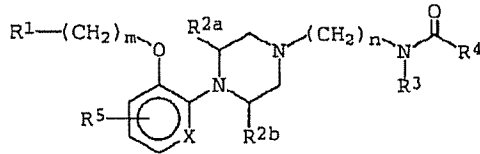


(R¹ : 置換可アリール基、置換可飽和複素環基、置換可芳香族複素環基; R^{2a} 及び R^{2b} : H、アルキル基; R³ : H、アルキル基; R⁴ : 置換可アリール基、置換可飽和複素環基、置換可芳香族複素環基; R⁵ : H、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルコシカルボニル基; m : 1-3; n : 1-6; X : 炭素原子又は窒素原子を示す。)を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式

【化 1】



(I)

式中、 R^1 は、 $C_6 - C_{14}$ アリール基、同一又は異な
 10 って下記置換基群 α より選択される置換基を 1 乃至 3 個
 有する $C_6 - C_{14}$ アリール基、5 員乃至 6 員環の飽和複
 素環基（当該複素環は 1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子
 若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換
 基群 α より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃
 至 6 員環の飽和複素環基（当該複素環は 1 又は 2 個の酸
 素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5 員乃至
 6 員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異な
 15 って、1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原
 子を含む）、或は同一又は異なって下記置換基群 α より
 選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環
 の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1
 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含
 20 む）を示し、
 R^{2a} 及び R^{2b} は、同一又は異なって、水素原子又は $C_1 - C_6$
 アルキル基を示し、
 R^3 は、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、
 R^4 は、 $C_6 - C_{14}$ アリール基、同一又は異なって下記
 置換基群 β より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する $C_6 - C_{14}$
 アリール基、5 員乃至 6 員環の飽和複素環基
 （当該複素環は 1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しく
 は硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 β
 より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員
 25 環の飽和複素環基（当該複素環は 1 又は 2 個の酸素原
 子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5 員乃至 6 員
 環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なっ
 て、1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子
 30 を含む）或は同一又は異なって下記置換基群 β より選
 択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環の芳
 香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1 又
 は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を
 35 示し、
 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル
 基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $C_2 - C_7$ アルコキシ
 カルボニル基を示し、
 m は、1 乃至 3 の整数を示し、
 n は、1 乃至 6 の整数を示し、
 X は、炭素原子又は窒素原子を示し、
 置換基群 α は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、
 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基

を示し、

置換基群 β は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基又
 は $C_1 - C_6$ アルコキシ基を示す。} を有するピペラジ
 ン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 2】請求項 1 に於て、 R^1 が、フェニル基又は
 ナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$
 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる
 群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換
 基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジ
 ニル基又は 2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エ
 チル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される
 一つの置換基を有する 2-ピロリジニル基又は 2-ピペ
 リジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリ
 ジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$
 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる
 群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換
 基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリ
 ル基又はピリジル基であるピペラジン誘導体又はその薬
 理上許容される塩。

【請求項 3】請求項 1 に於て、 R^1 が、フェニル基又は
 ナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$
 アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異な
 20 って選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル
 基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル
 基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及び
 エトキシからなる群より選択される一つの置換基を有す
 る、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル
 基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリ
 ジル基又は 4-ピリジル基であるピペラジン誘導体又は
 30 その薬理上許容される塩。

【請求項 4】請求項 1 に於て、 R^1 が、フェニル基；弗
 素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから
 なる群より選択される一つの置換基を有するフェニル
 基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、
 2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；
 或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエ
 トキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、
 2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-
 イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基
 又は 4-ピリジル基であるピペラジン誘導体又はその薬
 理上許容される塩。

【請求項 5】請求項 1 に於て、 R^1 が、フェニル基；3-
 フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メ
 トキシフェニル基又は 4-メトキシフェニル基；2-フ
 リル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジ
 ル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；或は、3-
 メトキシ-2-チエニル基であるピペラジン誘導体又は
 その薬理上許容される塩。

【請求項 6】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項
 に於て、 R^{2a} 及び R^{2b} が、同一又は異なって、水素原子

又は C_1-C_4 アルキル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 7】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項に於て、 R^{2a} 及び R^{2b} が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 8】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項に於て、 R^{2a} 及び R^{2b} が、水素原子であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 9】請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に於て、 R^3 が、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 10】請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に於て、 R^3 が、水素原子、メチル基又はエチル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 11】請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に於て、 R^3 が、水素原子であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 12】請求項 1 乃至 11 より選択される一の請求項に於て、 R^4 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は 2-ピペリジニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する 2-ピラゾリジニル基又は 2-ピペリジニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基；或は、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 13】請求項 1 乃至 11 より選択される一の請求項に於て、 R^4 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基又は 4-ピリジニル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 14】請求項 1 乃至 11 より選択される一の請求項に於て、 R^4 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基；1-メ

チル-2-ピロリル基又は 3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 15】請求項 1 乃至 11 より選択される一の請求項に於て、 R^4 が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基又は 4-ピリジニル基；或は 1-メチル-2-ピロリル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 16】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に於て、 R^5 が、水素原子、弗素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基又は C_2-C_6 アルコキシカルボニル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 17】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に於て、 R^5 が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 18】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に於て、 R^5 が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 19】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に於て、 R^5 が水素原子であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 20】請求項 1 乃至 19 より選択される一の請求項に於て、 m が、1 であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 21】請求項 1 乃至 20 より選択される一の請求項に於て、 n が、2 乃至 4 の整数であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 22】請求項 1 乃至 20 より選択される一の請求項に於て、 n が、4 であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 23】請求項 1 乃至 22 より選択される一の請求項に於て、 X が炭素原子であるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項 24】請求項 1 に於て、下記群より選択されるピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩：

$N-(2-(4-(2\text{-ベンジロキシフェニル})\text{ピペラジン-1-イル})\text{エチル})\text{ベンズアミド}$ 、

$N-(4-(4-(2\text{-ベンジロキシフェニル})\text{ピペラジン-1-イル})\text{ブチル})\text{ベンズアミド}$ 、

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、
 N-(3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド、
 N-(4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、
 チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、及び
 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシチオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド。

【請求項 25】請求項 1 乃至 24 より選択される一の請求項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れたセロトニン 1A 受容体（以下、5-HT_{1A} 受容体と略す）作動作用並びにセロトニン 2 受容体（以下、5-HT₂ 受容体と略す）拮抗作用を併せ持ち、精神神経症状（例えば、痴呆症周辺症状、不安若しくは鬱症状、又は乗り物酔い）

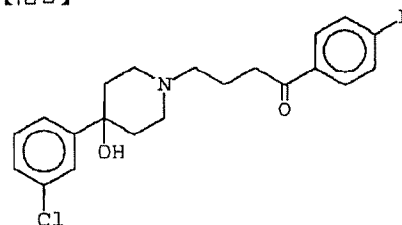
の治療剤又は予防剤として有用なピペラジン誘導体或はその薬理上許容される塩、及びそれらを含有する医薬に関する。

【0002】

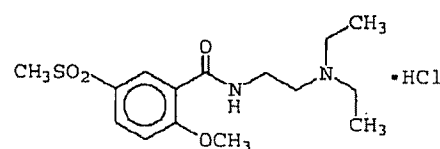
【従来の技術】高齢人口の増加に伴い、老人に特有な疾患とその治療方法が社会的な問題となっている。その中で、痴呆やアルツハイマー病のような知能に関する疾患は年齢が高くなるに比例して増加しており、患者の介護が大きな問題となっている。通常これらの患者は睡眠時間が不安定になると、自分のいる場所や状況が分からなくなり、徘徊、攻撃性、幻覚、妄想等が多くなり、介護をする人の負担になっている。これら痴呆症周辺症状の中で譫妄は多くの患者に見られている。譫妄とは意識障害の一つで、外界印象の了解は障害されているが、内的興奮によって活発な意識過程が行われ、客観的な運動性不安が見られる状態をいう。この状態では夢においてと同様に多くの表象の出現が容易で、それらは不規則無意味に融合し、また断ち切れる。感情に苦悶性のことが多いが、ときには爽快で諧謔的である。思考、言語は支離滅裂、断片的で、妄覚とくに視覚性の錯覚が多い。運動性不安としては、寝ている布団をつかむとか、恐怖からのがれようとする動きとか、ある程度まとまった動きを示すこともある。一般にその発現は徐々であるが、時に急激にくることもあり、数日から 1~2 週間続くことが多い。発病は夜間のみに見られ、あるいは夜間に特に増悪することがしばしばであり、介護をする人の大きな負担となっている。譫妄治療剤としては、現在、ドパミン 2 受容体拮抗作用を有する、塩酸チアプリド (tiapride hydrochloride) が臨床で用いられている。又、ハロペリドール (haloperidol) もドパミン 2 受容体拮抗作用を有することが知られている。

【0003】

【化 2】



ハロペリドール (haloperidol)



塩酸チアプリド (tiapride hydrochloride)

【0004】また、痴呆症周辺症状には、「鬱症状」、「不安神経症」等の症状もあるが、同時にこれらの症状は痴呆症を伴わない場合も起こり得る。これらの諸症状に対する治療剤として、不安神経症にはベンゾジアゼピン系抗不安剤並びに5-HT_{1A} アゴニスト類が、また、抗鬱剤としてはモノアミン取り込み阻害剤並びに可逆的選択的モノアミン酸化酵素阻害剤が既にあるが、精神症状は複雑であるために必ずしも薬剤が充分であるとは言えない。さらに、痴呆症周辺症状には、幻覚、妄想等もあるが、これらに対する有効な治療剤は未だない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、新たな精神神経症状治療剤又は予防剤の開発を目指し、種々のピペラジン誘導体の合成とその薬理活性について、長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するピペラジン誘導体が、5-HT₂ 受容体拮抗作用（幻覚、錯覚、妄想、徘徊又は睡眠の覚醒リズム等の改善作用）及び5-HT_{1A} 受容体作動作用（不安、恐怖又は鬱症状等の改善作用）を併せ持ち、痴呆症周辺症状の治療効果又は予防効果〔譫妄治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）、譫妄の周辺症状（例えば徘徊等）に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）又は幻覚若しくは妄想に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）〕、不安若しくは鬱症状等に対する向精神作動薬効果或は乗り物酔いの予防効果等の、精神神経症状の治療効果又は予防効果を有することを見だし本発明を完成した。

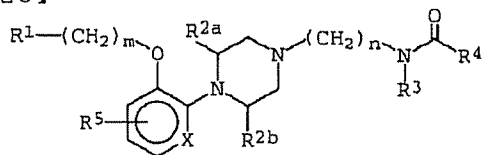
【0006】本発明は、優れた5-HT₂ 受容体拮抗作用及び5-HT_{1A} 受容体作動作用を併せ持つピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩、その製法並びにその合成に有用な中間体、及び精神神経症状の治療剤又は予防剤として有用な、前記ピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬を提供する。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明のピペラジン誘導体は、一般式（I）を有する。

【0008】

【化3】



(I)

【0009】上記式中、R¹ は、C₆ - C₁₄ アリール基、同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC₆ - C₁₄ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至

3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、或は同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、R^{2a} 及びR^{2b} は、同一又は異なって、水素原子又はC₁ - C₆ アルキル基を示し、R³ は、水素原子又はC₁ - C₆ アルキル基を示し、R⁴ は、C₆ - C₁₄ アリール基、同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有するC₆ - C₁₄ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、R⁵ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基又はC₂ - C₇ アルコシカルボニル基を示し、mは、1乃至3の整数を示し、nは、1乃至6の整数を示し、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、置換基群αは、ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基を示し、置換基群βは、ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルキル基又はC₁ - C₆ アルコキシ基を示す。

【0010】又、本発明の医薬の有効成分は、上記一般式（I）を有するピペラジン誘導体である。

【0011】上記一般式（I）に於て、R⁵、置換基群α及び置換基群βの定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

【0012】上記に於て、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁵、置換基群α及び置換基群βの定義に於ける「C₁ - C₆ アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメ

10

20

30

40

50

チルブチル基又は 2-エチルブチル基のような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適には $C_1 - C_4$ アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基である。

【0013】上記に於て、 R^5 、置換基群 α 及び置換基群 β の定義に於ける「 $C_1 - C_6$ アルコキシ基」は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基又は 2-エチルブトキシ基のような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり得、好適には $C_1 - C_4$ アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基である。

【0014】上記に於て、 R^5 の定義に於ける「 $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル基」は、前記「 $C_1 - C_6$ アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基又は 2-エチルブトキシカルボニル基であり得、好適には $C_2 - C_5$ アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

【0015】上記に於て、置換基群 α の定義における「保護された水酸基」の保護基は、加水素分解、加水分解、電気分解若しくは光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示す。斯かる「反応における保護基」は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリ

ル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル若しくはヘナイクソノイルのようなアルカノイル基、スクシノイル、グルタロイル若しくはアジポイルのようなカルボキシ化アルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル若しくはトリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルカノイル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルカノイル基又は (E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルカノイル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル若しくは β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル若しくは 4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル若しくは 4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル若しくは 4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル若しくは 2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基又は 4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル若しくは 4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル若しくはテトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル若しくはトリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基又はジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル若しくはフェニルジイソプロピルシリルのような 1 又は 2 個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル若しく

は t -ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル若しくはビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲノ低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル若しくは1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基又は2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル若しくは9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基又は4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル若しくは4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラールキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル若しくはイソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル又は2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン若しくはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル若しくはアリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；或は、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル若しくは4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個の低級アルコキシ若しくはニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラールキルオキシカルボニル基」であり得、一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、例えば、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(t -ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル若しくは1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基；フタリジル基；4-メチル-オキソジオキソレニルメチル、4-フェニル-オキソジオキソレニルメチル若しくはオキソジオキソレニルメチルのようなオキソジ

オキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「磷酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；であり得、好適には、アルカノイル基又は芳香族アシル基であり、特に好適にはアルカノイル基(特にピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル若しくはデカノイル基)である。尚、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるか否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定することができる。

【0016】上記に於て、 R^1 及び R^4 の定義に於ける「 C_6 - C_{14} アリール基」は、例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フェナンスレニル基又はアントラセニル基のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適にはフェニル基又はナフチル基であり、更に好適にはフェニル基である。

【0017】上記に於て、 R^1 の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する C_6 - C_{14} アリール基」は、例えば、2-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2, 3-キシリル基、2, 4, 6-メシチル基、2-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-オクタノイルオキシフェニル基、3-フルオロ-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5, 6-ジフルオロ-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロ-1-インデニル基、5, 6-ジクロロ-1-インデニル基、5, 6-ジブロモ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-プロピル-1-インデニル基、5, 6-ジメチル-1-インデニル基、3, 5, 6-トリメチル-1-インデニル基、7-メトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4, 7-ジメトキシ-1-インデニル基、

6-ヒドロキシ-1-インデニル基、6-バレリルオキシ-1-インデニル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6, 7-ジフルオロ-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-2-ナフチル基、6, 7-ジブロモ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリフルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-4-フルオロ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、6, 7-ジメチル-1-ナフチル基、6, 7, 8-トリメチル-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、6, 7-ジメトキシ-1-ナフチル基、7-ヒドロキシ-1-ナフチル基、7-ベンゾイルオキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナンスレニル基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラセニル基のような、置換基群 α より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、弗素、塩素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基であり、最も好適には、3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基である。

【0018】上記に於て、 R^1 の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する C_6 - C_{14} アリール基」は、例えば、2-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2, 3-キシリル基、2, 4, 6-メシチル基、2-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3-フルオロ-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1

-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5, 6-ジフルオロ-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロ-1-インデニル基、5, 6-ジクロロ-1-インデニル基、5, 6-ジブロモ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-プロピル-1-インデニル基、5, 6-ジメチル-1-インデニル基、3, 5, 6-トリメチル-1-インデニル基、7-メトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4, 7-ジメトキシ-1-インデニル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6, 7-ジフルオロ-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-2-ナフチル基、6, 7-ジブロモ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリフルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-4-フルオロ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、6, 7-ジメチル-1-ナフチル基、6, 7, 8-トリメチル-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、6, 7-ジメトキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナンスレニル基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラセニル基のような、置換基群 β より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、弗素、塩素、 C_1 - C_4 アルキル及び C_1 - C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 C_1 - C_4 アルキル及び C_1 - C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基である。

【0019】上記において、 R^1 及び R^4 の定義に於ける「5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、3-ピラゾリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、2-ピペラジニル基、3-モルホリニル基又は3-チオモルホニル基であり得、好適には、ピロリジニル基又はピペリジニル基であり、特に好適には、2-ピロリジニル基又は2-ピペリジニル基である。

【0020】上記に於て、 R^1 の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素

環は 1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。)」は、例えば、4-クロロ-2-ピロリジニル基、4-メチル-2-ピロリジニル基、2-メトキシ-3-ピロリジニル基、4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル基、4-ピバロイルオキシ-2-ピロリジニル基、4-フルオロ-2-イミダゾリジニル基、5-クロロ-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-メトキシ-2-イミダゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-イミダゾリジニル基、4-オクタノイルオキシ-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピラゾリジニル基、3-クロロ-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ノナノイルオキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピペリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピペリジル基、4-ブロモ-2-ピペリジル基、4-メチル-2-ピペリジル基、4-プロポキシ-2-ピペリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピペリジル基、5-デカノイルオキシ-2-ピペリジル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ピペラジニル基、1, 5-ジメチル-2-ピペラジニル基、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-ピバロイルオキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は 4-ヘキシル-2-チオモルホニル基のような、置換基群 α より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有する 5 員乃至 6 員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ及び水酸基からなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基である。

【0021】上記に於て、 R^1 の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環の飽和複素環基 (当該複素環は 1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。)」は、例えば、4-クロロ-2-ピロリジニル基、4-メチル-2-ピロリジニル基、2-メトキシ-3-ピロリジニル基、4-フルオロ-2-イミダゾリジニル基、5-クロロ-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-メトキシ-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピラゾリジニル基、3-クロロ-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ノナノイルオキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピペリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピペリジル基、4-ブロモ-2-ピペリジル基、4-メチル-2-ピペリジル基、4-プロポキシ-2-ピペリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピペリジル基、5-デカノイルオキシ-2-ピペリジル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ピペラジニル基、1, 5-ジメチル-2-ピペラジニル基、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-ピバロイルオキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は 4-ヘキシル-2-チオモルホニル基のような、置換基群 α より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有する 5 員乃至 6 員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ及び水酸基からなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基である。

ル基、3-クロロ-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピペリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピペリジル基、4-ブロモ-2-ピペリジル基、4-メチル-2-ピペリジル基、4-プロポキシ-2-ピペリジル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ピペラジニル基、1, 5-ジメチル-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は 4-ヘキシル-2-チオモルホニル基のような、置換基群 β より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有する 5 員乃至 6 員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する 2-ピロリジニル基又は 2-ピペリジル基である。

【0022】上記に於て、 R^1 及び R^4 の定義に於ける「5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基 (当該複素環は、同一又は異なって、1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む)」は、例えば、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基又は 3-ピリダジニル基であり得、 R^1 は好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基であり、特に好適には、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基である。他方、 R^4 は好適には、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、特に好適には、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基である。

【0023】上記に於て、 R^1 の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基 (当該複素環は、同一又は異なって、1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む)」は、例えば、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-ブロモ-2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-メチル-2-ピロリル基、1-エチル-

2-ピロリル基、3, 5-ジメチル-2-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、4-ヒドロキシ-2-ピロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリル基、4-オクタノイルオキシ-2-ピロリル基、4-デカノイルオキシ-1-メチル-2-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、1-メチル-3-ピロリル基、1-エチル-3-ピロリル基、1, 4-ジメチル-3-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、4-ヒドロキシ-3-ピロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピロリル基、4-ベンゾイルオキシ-3-ピロリル基、4-(4-アニソイルオキシ)-1-メチル-3-ピロリル基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブromo-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-メトキシ-2-フリル基、4-ヒドロキシ-2-フリル基、4-オクタノイルオキシ-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブromo-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、2, 4-ジメチル-3-フリル基、5-メトキシ-3-フリル基、4-ヒドロキシ-3-フリル基、4-ピバロイルオキシ-3-フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジメチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、4-ヒドロキシ-2-チエニル基、4-バレリルオキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2, 5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシルオキシ-3-チエニル基、4-ヒドロキシ-3-チエニル基、4-デカノイルオキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1, 4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ノナノイルオキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ピラゾリル基、1-エチル-3-ピラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ピラゾリル基、1, 4-ジメチル-3-ピラゾリル基、5-メトキシ-3-ピラゾリル基、4-エトキシ-3-ピラゾリル基、4-ヒドロキシ-3-ピラゾリル基、4-デカノイルオキシ-3-ピラゾリル基、4-メチル-2-チアゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、5-ヒドロキシ-2-チアゾリル基、5-トリフルオロアセチルオキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチル-3-イソチアゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソチアゾリル基、4-ターシャリーブトキシカルボニルオキシ-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5, 6-ジメチル-2-オキサゾリル基、4-ヒドロキシ-2-オキサゾリル

基、4-ピバロイルオキシ-2-オキサゾリル基、4-ブromo-3-イソキサゾリル基、5-ブトキシ-3-イソキサゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソキサゾリル基、4-ピバロイルオキシメチルオキシ-3-イソキサゾリル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピリジル基、5-アセトキシ-2-ピリジル基、2-フルオロ-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-ヨード-3-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-ブトキシ-3-ピリジル基、5-ヒドロキシ-3-ピリジル基、5-デカノイルオキシ-3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3, 5-ジメチル-4-ピリジル基、2-ペンチルオキシ-4-ピリジル基、2-ヒドロキシ-4-ピリジル基、2-(4-トルイルオキシ)-4-ピリジル基、5-メチル-2-ピラジニル基、5-ヘキシル-2-ピリミジニル基又は6-ヘキシルオキシ-3-ピリダジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、特に好適には、3-メトキシ-2-チエニル基である。

【0024】上記に於て、R⁴の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基(当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む)」は、例えば、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-ブromo-2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-メチル-2-ピロリル基、1-エチル-2-ピロリル基、3, 5-ジメチル-2-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、1-メチル-3-ピロリル基、1-エチル-3-ピロリル基、1, 4-ジメチル-3-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブromo-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-メトキシ-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブromo-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、2, 4-ジメチル-3-フリル基、5-メトキシ-3-

フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジメチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2, 5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシロキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1, 4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ピラゾリル基、1-エチル-3-ピラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ピラゾリル基、1, 4-ジメチル-3-ピラゾリル基、5-メトキシ-3-ピラゾリル基、4-エトキシ-3-ピラゾリル基、4-メチル-2-チアゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチル-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5, 6-ジメチル-2-オキサゾリル基、4-プロモ-3-イソキサゾリル基、5-ブトキシ-3-イソキサゾリル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、2-フルオロ-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-ヨード-3-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-ブトキシ-3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3, 5-ジメチル-4-ピリジル基、2-ペンチロキシ-4-ピリジル基、5-メチル-2-ピラジニル基、5-ヘキシル-2-ピリミジニル基又は6-ヘキシロキシ-3-ピリダジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、特に好適には、1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、最も好適には、1-メチル-2-ピロリル基である。

【0025】上記に於て、R⁵の置換位置は、好適には、ピペラジン環が結合している炭素原子に対してメタ位であり、且つ、置換基R¹-(CH₂)_n-O-が結合している炭素原子に対してパラ位である。

【0026】上記に於て、mは好適には1である。

【0027】上記に於て、nは好適には2乃至4の整数であり、更に好適には4である。

【0028】上記に於て、Xは好適には炭素原子である。

【0029】本発明の化合物(I)は、常法に従って塩にすることができる。例えば、化合物(I)を溶媒中(例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類)、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

【0030】本発明の化合物(I)又はその塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合がありますが、R配位、S配位である立体異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて化合物(I)を合成するか又は合成した化合物(I)を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

【0031】本発明の化合物(I)又はその塩は、シス体、トランス体である幾何異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。

【0032】また、本発明の化合物(I)又はその塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があり、そのような水を含む化合物塩も本発明に包含される。

【0033】前記一般式(I)を有する化合物に於て、好適には、(1) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基である化合物、(2) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁-C₄アルキ

ル、 C_1-C_4 アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基である化合物、(3)

R^1 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基である化合物、(4) R^1 が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は 4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基である化合物、(5) R^{2a} 及び R^{2b} が、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基である化合物、(6) R^{2a} 及び R^{2b} が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、

(7) R^{2a} 及び R^{2b} が、水素原子である化合物、

(8) R^3 が、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基である化合物、(9) R^3 が、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、(10) R^3 が、水素原子である化合物、(11) R^4 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は 2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する 2-ピラゾリジニル基又は 2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基である化合物、(12) R^4

が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、2-ピロ

リル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基である化合物、(13) R^4 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は 3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基である化合物、(14) R^4 が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；或は 1-メチル-2-ピロリル基である化合物、(15) R^5 が、水素原子、弗素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基又は C_2-C_5 アルコキシカルボニル基である化合物、(16) R^5 が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である化合物、(17) R^5 が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である化合物、(18) R^5 が水素原子である化合物、(19) m が、1 である化合物、(20) n が、2 乃至 4 の整数である化合物、(21) n が、4 である化合物、(22) X が炭素原子である化合物が挙げられ、 R^1 に関しては、(1) から (4) の順で好適な順位が上り、 R^{2a} 及び R^{2b} に関しては、(5) から (7) の順で好適な順位が上り、 R^3 に関しては、(8) から (10) の順で好適な順位が上り、 R^4 に関しては (11) から (14) の順で好適な順位が上り、 R^5 に関しては (15) から (18) の順で好適な順位が上り、 n に関しては、(20) から (21) の順で好適な順位が上がる。

【0034】また、前記一般式 (I) を有する化合物としては、(1) - (4)、(5) - (7)、(8) - (10)、(11) - (14)、(15) - (18)、(19)、(20) - (21) 及び (22) からなる群から 2 乃至 8 を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができ、その組み合わせにおける好適な化合物としては、例えば、(23) R^1 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は 2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する 2-ピロリジニル基又は 2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、

10

20

30

40

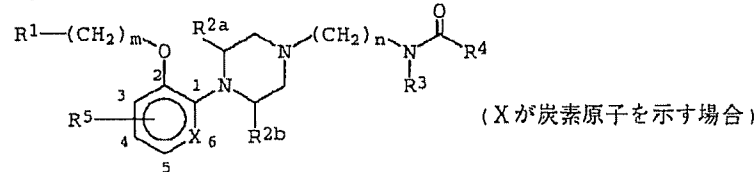
50

50

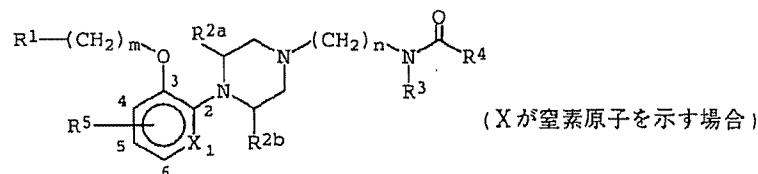
は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、同一又は異なつて、水素原子、メチル基又はエチル基であり、 R^3 が、水素原子、メチル基又はエチル基であり、 R^4 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ アルコキシからなる群より同一又は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基であり、 R^5 が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、n が、2 乃至 4 の整数である化合物、(26) R^1 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、水素原子であり、 R^3 が、水素原子であり、 R^4 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ アルコキシからなる群より同一又は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なつて選択される 1 又は 2 個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基であり、 R^5 が水素原子であり、n が、2 乃至 4 の整数である化合物、(27) R^1 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は 4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チ

エニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、水素原子であり、 R^3 が、水素原子であり、 R^4 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、 R^5 が水素原子であり、 m が、1であり、 n が、2乃至4の整数である化合物、(28) R^1 が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、水素原子であり、 R^3 が、水素原子であり、 R^4 が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は1-メチル-2-ピロリル基であり、 R^5 が水素原子であり、 m が、1であり、 n が、2乃至4の整数であり、 X が炭素原子である化合物を挙げることができ、上記に関しては、(23) から (28) の順で好適な順位が上がる。

【0035】本発明の代表化合物としては、例えば、以下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。表中の略号は以下の通りである。



又は



【0038】

Compd No	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4	R^5	m	n	X
1	Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
2	Ph	Me	H	H	Ph	H	1	2	C
3	Ph	Me	Me	H	Ph	H	1	2	C
4	Ph	H	H	Me	Ph	H	1	2	C
5	Ph	H	H	H	Ph	5-MeO	1	2	C

* Ac	:	アセチル基
Bu	:	ブチル基
Et	:	エチル基
Fur (2)	:	2-フリル基
Hx	:	ヘキシル基
Isox (4)	:	4-イソキサゾリル基
Me	:	メチル基
Np (1)	:	1-ナフチル基
Np (2)	:	2-ナフチル基
Octo	:	オクタノイル基
Ph	:	フェニル基
Pip (2)	:	2-ピペリジニル基
Piv	:	ピバロイル基
Pn	:	ペンチル基
Pr	:	プロピル基
Pyr (2)	:	2-ピリジル基
Pyr (3)	:	3-ピリジル基
Pyr (4)	:	4-ピリジル基
Pyrd (2)	:	2-ピロリジニル基
Pyr r (2)	:	2-ピロリル基
Pyr r (3)	:	3-ピロリル基
Thi (2)	:	2-チエニル基
Thi (3)	:	3-チエニル基

【0036】

【表1】

【0037】

【化4】

(15)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

	27						28
6	Ph	H	H	H	Ph	H	1 3 C
7	Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
8	Ph	Me	H	H	Ph	H	1 4 C
9	Ph	Me	Me	H	Ph	H	1 4 C
10	Ph	H	H	Me	Ph	H	1 4 C
11	Ph	H	H	H	Ph	5-Me	1 4 C
12	Ph	H	H	H	Ph	H	2 2 C
13	Ph	H	H	H	Ph	H	2 4 C
14	Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 N
15	Ph	Me	H	H	Ph	H	1 2 N
16	Ph	Et	Et	H	Ph	H	1 2 N
17	Ph	H	H	Me	Ph	H	1 2 N
18	Ph	H	H	H	Ph	H	1 3 N
19	Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 N
20	Ph	Me	H	H	Ph	H	1 4 N
21	Ph	Me	Me	H	Ph	H	1 4 N
22	Ph	H	H	Et	Ph	H	1 4 N
23	Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 2 C
24	Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 4 C
25	Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 2 N
26	Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 4 N
27	Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1 2 C
28	Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1 4 C
29	Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1 2 N
30	Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1 4 N
31	Ph	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1 2 C
32	Ph	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1 4 C
33	Ph	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1 2 N
34	Ph	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1 4 N
35	Ph	H	H	H	2-Br-Ph	H	1 2 C
36	Ph	H	H	H	2-Br-Ph	H	1 4 C
37	Ph	H	H	H	2-I-Ph	H	1 2 C
38	Ph	H	H	H	2-I-Ph	H	1 4 C
39	Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 2 C
40	Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 4 C
41	Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 2 N
42	Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 4 N
43	Ph	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 2 C
44	Ph	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 4 C
45	Ph	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 2 N
46	Ph	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 4 N
47	Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 2 C
48	Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 4 C
49	Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 2 N
50	Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 4 N
51	Ph	H	H	H	2-Et-Ph	H	1 2 C
52	Ph	H	H	H	2-Et-Ph	H	1 4 C
53	Ph	H	H	H	3-Et-Ph	H	1 2 C
54	Ph	H	H	H	3-Et-Ph	H	1 4 C
55	Ph	H	H	H	4-Et-Ph	H	1 2 C

(16)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

	29					30
56	Ph	H	H	H	4-Et-Ph	H 1 4 C
57	Ph	H	H	H	4-Pr-Ph	H 1 2 C
58	Ph	H	H	H	4-Pr-Ph	H 1 4 C
59	Ph	H	H	H	4-Bu-Ph	H 1 2 C
60	Ph	H	H	H	4-Bu-Ph	H 1 4 C
61	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H 1 2 C
62	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H 1 4 C
63	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H 1 2 N
64	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H 1 4 N
65	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 2 C
66	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 4 C
67	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 2 N
68	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 4 N
69	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
70	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
71	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 N
72	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 N
73	Ph	H	H	H	2-EtO-Ph	H 1 2 C
74	Ph	H	H	H	2-EtO-Ph	H 1 4 C
75	Ph	H	H	H	3-EtO-Ph	H 1 2 C
76	Ph	H	H	H	3-EtO-Ph	H 1 4 C
77	Ph	H	H	H	4-EtO-Ph	H 1 2 C
78	Ph	H	H	H	4-EtO-Ph	H 1 4 C
79	Ph	H	H	H	2-PnO-Ph	H 1 2 C
80	Ph	H	H	H	2-PnO-Ph	H 1 4 C
81	Ph	H	H	H	3-HxO-Ph	H 1 2 C
82	Ph	H	H	H	3-HxO-Ph	H 1 4 C
83	Ph	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	H 1 2 C
84	Ph	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	H 1 4 C
85	Ph	H	H	H	3,4-diCl-Ph	H 1 2 C
86	Ph	H	H	H	3,4-diCl-Ph	H 1 4 C
87	Ph	H	H	H	2,4-diMeO-Ph	H 1 2 C
88	Ph	H	H	H	2,4-diMeO-Ph	H 1 4 C
89	Ph	H	H	H	3,4,5-triMe-Ph	H 1 2 C
90	Ph	H	H	H	3,4,5-triMe-Ph	H 1 4 C
91	Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
92	Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
93	Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 N
94	Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 N
95	Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
96	Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
97	Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 N
98	Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 N
99	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
100	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
101	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 N
102	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 N
103	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
104	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
105	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 N

(17)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

	31					32
106	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 N
107	Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
108	Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
109	Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 N
110	Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 N
111	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
112	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
113	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 N
114	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 N
115	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
116	Ph	Me	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
117	Ph	H	Me	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
118	Ph	H	H	Et	Pyrr(2)	H 1 2 C
119	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	4-F 1 2 C
120	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	4-Cl 1 2 C
121	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me 1 2 C
122	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeO 1 2 C
123	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 3 C
124	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
125	Ph	Me	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
126	Ph	H	Me	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
127	Ph	H	H	Pr	Pyrr(2)	H 1 4 C
128	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeOCO 1 4 C
129	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-EtOCO 1 4 C
130	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-BuOCO 1 4 C
131	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-HxOCO 1 4 C
132	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 N
133	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 N
134	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
135	Ph	H	H	H	3-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
136	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
137	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
138	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 2 C
139	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(2)	H 1 2 C
140	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 C
141	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
142	Ph	H	H	H	3-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
143	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
144	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
145	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 4 C
146	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(2)	H 1 4 C
147	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 N
148	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 N
149	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 N
150	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
151	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 3 C
152	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
153	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 N
154	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 N
155	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C

(18)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

33						34
156	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
157	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
158	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 2 C
159	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(3)	H 1 2 C
160	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 3 C
161	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
162	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
163	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
164	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 4 C
165	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(3)	H 1 4 C
166	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 N
167	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 3 N
168	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 N
169	Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
170	Ph	Me	Me	H	Thi(2)	H 1 4 C
171	Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
172	Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 N
173	Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 N
174	Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
175	Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 N
176	Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
177	Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 N
178	Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 N
179	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
180	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 3 C
181	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
182	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 N
183	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 N
184	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
185	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 3 C
186	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
187	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 N
188	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 N
189	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
190	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 3 C
191	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
192	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 N
193	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 N
194	2-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 C
195	2-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 C
196	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
197	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
198	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
199	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
200	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
201	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
202	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
203	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
204	3-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 C
205	3-F-Ph	Me	H	H	Ph	H 1 2 C

(19)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

	35					36
206	3-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 C
207	3-F-Ph	H	H	Me	Ph	H 1 4 C
208	3-F-Ph	H	H	H	Ph	4-MeO 1 4 C
209	3-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 N
210	3-F-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 N
211	3-F-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 2 C
212	3-F-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 4 C
213	3-F-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
214	3-F-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
215	3-F-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
216	3-F-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
217	3-F-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
218	3-F-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
219	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
220	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
221	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 N
222	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 N
223	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
224	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
225	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 N
226	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 N
227	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
228	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
229	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 N
230	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 N
231	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
232	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
233	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
234	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
235	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 N
236	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 N
237	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
238	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
239	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
240	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
241	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 N
242	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 N
243	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
244	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
245	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 N
246	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 N
247	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
248	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
249	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 N
250	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 N
251	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
252	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
253	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 N
254	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 N
255	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C

(20)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

37						38
256	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 C
257	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
258	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 N
259	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 N
260	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
261	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 C
262	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
263	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 N
264	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
265	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 3 C
266	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
267	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 N
268	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 N
269	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
270	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 3 C
271	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
272	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 N
273	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 N
274	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
275	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 3 C
276	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
277	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 N
278	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 N
279	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
280	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 3 C
281	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
282	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 N
283	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 N
284	4-Cl-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 C
285	4-Cl-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 C
286	4-Cl-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 2 C
287	4-Cl-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 4 C
288	4-Cl-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
289	4-Cl-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
290	4-Cl-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
291	4-Cl-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
292	4-Cl-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
293	4-Cl-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
294	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
295	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
296	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
297	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
298	4-Cl-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
299	4-Cl-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
300	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
301	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
302	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
303	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
304	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
305	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C

(21)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

39						40
306	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
307	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
308	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
309	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
310	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(2)	1 2 C
311	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(2)	1 4 C
312	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(3)	1 2 C
313	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(3)	1 4 C
314	4-Cl-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 2 C
315	4-Cl-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 4 C
316	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(2)	1 2 C
317	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(2)	1 4 C
318	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(3)	1 2 C
319	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(3)	1 4 C
320	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(4)	1 2 C
321	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(4)	1 4 C
322	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Ph	1 2 C
323	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Ph	1 4 C
324	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
325	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
326	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
327	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
328	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
329	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
330	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
331	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
332	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Ph	1 2 C
333	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Ph	1 4 C
334	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
335	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
336	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
337	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
338	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
339	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
340	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
341	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
342	3-Me-Ph	H	H	H	Ph	1 2 C
343	3-Me-Ph	H	H	H	Ph	1 4 C
344	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
345	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
346	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
347	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
348	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
349	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
350	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
351	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
352	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	1 2 C
353	4-Me-Ph	Me	H	H	Ph	1 2 C
354	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	1 4 C
355	4-Me-Ph	H	H	Me	Ph	1 4 C

(22)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

	41					42
356	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	4-MeO 1 4 C
357	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 N
358	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 N
359	4-Me-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 2 C
360	4-Me-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H 1 4 C
361	4-Me-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
362	4-Me-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
363	4-Me-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
364	4-Me-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
365	4-Me-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
366	4-Me-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
367	4-Me-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
368	4-Me-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
369	4-Me-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
370	4-Me-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
371	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
372	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
373	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
374	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
375	4-Me-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
376	4-Me-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
377	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
378	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
379	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
380	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
381	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 N
382	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 N
383	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
384	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
385	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 N
386	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 N
387	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
388	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
389	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 N
390	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 N
391	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
392	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
393	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 N
394	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 N
395	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
396	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 C
397	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
398	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 N
399	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 N
400	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
401	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 C
402	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
403	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 N
404	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
405	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 3 C

(23)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

43						44	
406	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 4 C
407	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 2 N
408	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 4 N
409	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 2 C
410	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 3 C
411	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 4 C
412	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 2 N
413	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 4 N
414	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 2 C
415	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 3 C
416	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 4 C
417	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 2 N
418	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 4 N
419	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 2 C
420	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 3 C
421	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 4 C
422	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 2 N
423	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 4 N
424	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 C
425	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
426	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
427	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
428	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
429	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
430	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
431	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
432	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
433	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
434	2-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 C
435	2-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
436	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
437	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
438	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
439	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
440	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
441	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
442	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
443	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
444	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 C
445	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 3 C
446	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
447	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 N
448	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 N
449	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	2 2 C
450	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	2 4 C
451	3-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1 2 C
452	3-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1 4 C
453	3-MeO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 2 C
454	3-MeO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 4 C
455	3-MeO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1 2 C

(24)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

45						46
456	3-MeO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H 1 4 C
457	3-MeO-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
458	3-MeO-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
459	3-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 2 C
460	3-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 4 C
461	3-MeO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
462	3-MeO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
463	3-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMeO-Ph	H 1 2 C
464	3-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMeO-Ph	H 1 4 C
465	3-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
466	3-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
467	3-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
468	3-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
469	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
470	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
471	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
472	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
473	3-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
474	3-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
475	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
476	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
477	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
478	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 3 C
479	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
480	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 N
481	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 N
482	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
483	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 C
484	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
485	3-MeO-Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 2 C
486	3-MeO-Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 4 C
487	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
488	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 3 C
489	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
490	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 N
491	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 N
492	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
493	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 3 C
494	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
495	3-MeO-Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 2 C
496	3-MeO-Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 4 C
497	3-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
498	3-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
499	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
500	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 C
501	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
502	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 N
503	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 N
504	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
505	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 C

(25)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

47						48
506	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
507	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 N
508	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 N
509	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
510	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
511	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
512	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
513	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
514	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
515	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 C
516	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H 1 3 C
517	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 C
518	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H 1 2 N
519	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H 1 4 N
520	4-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H 1 2 C
521	4-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H 1 4 C
522	4-MeO-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
523	4-MeO-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
524	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H 1 2 C
525	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H 1 4 C
526	4-MeO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H 1 2 C
527	4-MeO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H 1 4 C
528	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4,6-triMe-Ph	H 1 2 C
529	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4,6-triMe-Ph	H 1 4 C
530	4-MeO-Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 2 C
531	4-MeO-Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H 1 4 C
532	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
533	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
534	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
535	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
536	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
537	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
538	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
539	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
540	4-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
541	4-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
542	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
543	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
544	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
545	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
546	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
547	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
548	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
549	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
550	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
551	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
552	4-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
553	4-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
554	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
555	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C

(26)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

49	50
556 4-MeO-Ph	H H H Thi(2) H 1 2 N
557 4-MeO-Ph	H H H Thi(2) H 1 4 N
558 4-MeO-Ph	H H H Thi(3) H 1 2 C
559 4-MeO-Ph	H H H Thi(3) H 1 4 C
560 4-MeO-Ph	H H H Thi(3) H 1 2 N
561 4-MeO-Ph	H H H Thi(3) H 1 4 N
562 4-MeO-Ph	H H H Pyr(2) H 1 2 C
563 4-MeO-Ph	H H H Pyr(2) H 1 4 C
564 4-MeO-Ph	H H H Pyr(3) H 1 2 C
565 4-MeO-Ph	H H H Pyr(3) H 1 4 C
566 4-MeO-Ph	H H H Pyr(4) H 1 2 C
567 4-MeO-Ph	H H H Pyr(4) H 1 4 C
568 2,4-diMeO-Ph	H H H Ph H 1 2 C
569 2,4-diMeO-Ph	H H H Ph H 1 4 C
570 2,4-diMeO-Ph	H H H Pyrr(2) H 1 2 C
571 2,4-diMeO-Ph	H H H Pyrr(2) H 1 4 C
572 2,4-diMeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2) H 1 2 C
573 2,4-diMeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2) H 1 4 C
574 2,4-diMeO-Ph	H H H Pyrr(3) H 1 2 C
575 2,4-diMeO-Ph	H H H Pyrr(3) H 1 4 C
576 2,4-diMeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3) H 1 2 C
577 2,4-diMeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3) H 1 4 C
578 2-HO-Ph	H H H Ph H 1 2 C
579 2-HO-Ph	H H H Ph H 1 4 C
580 2-HO-Ph	H H H Pyrr(2) H 1 2 C
581 2-HO-Ph	H H H Pyrr(2) H 1 4 C
582 2-HO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2) H 1 2 C
583 2-HO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2) H 1 4 C
584 2-HO-Ph	H H H Pyrr(3) H 1 2 C
585 2-HO-Ph	H H H Pyrr(3) H 1 4 C
586 2-HO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3) H 1 2 C
587 2-HO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3) H 1 4 C
588 3-HO-Ph	H H H Ph H 1 2 C
589 3-HO-Ph	H H H Ph H 1 4 C
590 3-HO-Ph	H H H Ph H 1 2 N
591 3-HO-Ph	H H H Ph H 1 4 N
592 3-HO-Ph	H H H 2-F-Ph H 1 2 C
593 3-HO-Ph	H H H 2-F-Ph H 1 4 C
594 3-HO-Ph	H H H 4-Cl-Ph H 1 2 C
595 3-HO-Ph	H H H 4-Cl-Ph H 1 4 C
596 3-HO-Ph	H H H 2,4-diCl-Ph H 1 2 C
597 3-HO-Ph	H H H 2,4-diCl-Ph H 1 4 C
598 3-HO-Ph	H H H 4-Me-Ph H 1 2 C
599 3-HO-Ph	H H H 4-Me-Ph H 1 4 C
600 3-HO-Ph	H H H 4-MeO-Ph H 1 2 C
601 3-HO-Ph	H H H 4-MeO-Ph H 1 4 C
602 3-HO-Ph	H H H 4-PrO-Ph H 1 2 C
603 3-HO-Ph	H H H 4-PrO-Ph H 1 4 C
604 3-HO-Ph	H H H Np(1) H 1 2 C
605 3-HO-Ph	H H H Np(1) H 1 4 C

(27)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

51						52	
606	3-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1 2 C
607	3-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1 4 C
608	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 2 C
609	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 4 C
610	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 2 C
611	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 4 C
612	3-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1 2 C
613	3-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1 4 C
614	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 2 C
615	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 4 C
616	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
617	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
618	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
619	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
620	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
621	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
622	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
623	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
624	3-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 2 C
625	3-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 4 C
626	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 2 C
627	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 4 C
628	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 2 C
629	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 4 C
630	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 2 C
631	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1 4 C
632	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 2 C
633	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1 4 C
634	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 2 C
635	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1 4 C
636	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 C
637	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
638	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 N
639	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 N
640	4-HO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 2 C
641	4-HO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1 4 C
642	4-HO-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1 2 C
643	4-HO-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1 4 C
644	4-HO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1 2 C
6 4 5	4-HO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1 4
C							
646	4-HO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 2 C
647	4-HO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1 4 C
648	4-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1 2 C
649	4-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1 4 C
650	4-HO-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1 2 C
651	4-HO-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1 4 C
652	4-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1 2 C
653	4-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1 4 C
654	4-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1 2 C

(28)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

53

54

655	4-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
656	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
657	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
658	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
659	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
660	4-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
661	4-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
662	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
663	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
664	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
665	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
666	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
667	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
668	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
669	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
670	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
671	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
672	4-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
673	4-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
674	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
675	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
676	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
677	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
678	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
679	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
680	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
681	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
682	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
683	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
684	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
685	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
686	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
687	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
688	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
689	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
690	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
691	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
692	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
693	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
694	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
695	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
696	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
697	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
698	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
699	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
700	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
701	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
702	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C
703	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
704	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C

	55					56
705	3-Piv-0-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	1 4 C
706	3-Piv-0-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	1 2 C
707	3-Piv-0-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	1 4 C
708	3-Piv-0-Ph	H	H	H	4-PrO-Ph	1 2 C
709	3-Piv-0-Ph	H	H	H	4-PrO-Ph	1 4 C
710	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Np(1)	1 2 C
711	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Np(1)	1 4 C
712	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Np(2)	1 2 C
713	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Np(2)	1 4 C
714	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	1 2 C
715	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	1 4 C
716	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 2 C
717	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 4 C
718	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	1 2 C
719	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	1 4 C
720	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 2 C
721	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 4 C
722	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
723	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
724	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
725	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
726	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
727	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
728	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
729	3-Piv-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
730	3-Piv-0-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 2 C
731	3-Piv-0-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 4 C
732	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	1 2 C
733	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	1 4 C
734	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	1 2 C
735	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	1 4 C
736	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	1 2 C
737	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	1 4 C
738	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	1 2 C
739	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	1 4 C
740	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	1 2 C
741	3-Piv-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	1 4 C
742	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Ph	1 2 C
743	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Ph	1 4 C
744	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Ph	1 2 N
745	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Ph	1 4 N
746	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-F-Ph	1 2 C
747	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-F-Ph	1 4 C
748	4-Octo-0-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	1 2 C
749	4-Octo-0-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	1 4 C
750	4-Octo-0-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	1 2 C
751	4-Octo-0-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	1 4 C
752	4-Octo-0-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	1 2 C
753	4-Octo-0-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	1 4 C
754	4-Octo-0-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	1 2 C

(30)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

57

58

755	4-Octo-0-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
756	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C
757	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	4	C
758	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
759	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
760	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
761	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
762	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
763	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
764	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
765	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
766	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
767	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
768	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
769	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
770	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
771	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
772	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
773	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
774	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
775	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
776	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
777	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
778	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
779	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
780	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
781	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
782	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
783	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
784	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
785	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
786	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
787	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
788	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
789	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
790	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
791	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
792	Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
793	Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
794	Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	2	C
795	Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	4	C
796	Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
797	Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
798	Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
799	Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
800	Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
801	Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
802	Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C
803	Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	4	C
804	Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C

(31)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

59

60

805	Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
806	Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
807	Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
808	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
809	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
810	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
811	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
812	Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
813	Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
814	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
815	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
816	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
817	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
818	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
819	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
820	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
821	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
822	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
823	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
824	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
825	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
826	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
827	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
828	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
829	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
830	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
831	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
832	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
833	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
834	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
835	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
836	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
837	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
838	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
839	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
840	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	2	C
841	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	4	C
842	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
843	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
844	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
845	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
846	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
847	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
848	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C
849	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	4	C
850	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
851	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
852	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
853	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
854	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C

(32)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

61						62
855	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	1 4 C
856	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 2 C
857	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 4 C
858	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	1 2 C
859	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	1 4 C
860	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 2 C
861	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 4 C
862	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
863	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
864	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
865	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
866	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
867	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
868	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
869	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
870	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	1 2 C
871	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	1 4 C
872	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	1 2 C
873	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	1 4 C
874	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	1 2 C
875	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	1 4 C
876	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	1 2 C
877	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	1 4 C
878	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	1 2 C
879	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	1 4 C
880	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	1 2 C
881	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	1 4 C
882	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
883	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
884	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
885	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
886	Pip(2)	H	H	H	Ph	1 2 C
887	Pip(2)	H	H	H	Ph	1 4 C
888	Pip(2)	H	H	H	Ph	1 2 N
889	Pip(2)	H	H	H	Ph	1 4 N
890	Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	1 2 C
891	Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	1 4 C
892	Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	1 2 C
893	Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	1 4 C
894	Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	1 2 C
895	Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	1 4 C
896	Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	1 2 C
897	Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	1 4 C
898	Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	1 2 C
899	Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	1 4 C
900	Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	1 2 C
901	Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	1 4 C
902	Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	1 2 C
903	Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	1 4 C
904	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 2 C

(33)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

63						64
905	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
906	Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
907	Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
908	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
909	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
910	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
911	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
912	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
913	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
914	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
915	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
916	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
917	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
918	Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
919	Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
920	Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
921	Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
922	Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
923	Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
924	Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
925	Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
926	Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
927	Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
928	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
929	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
930	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 N
931	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 N
932	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H 1 2 C
933	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H 1 4 C
934	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H 1 2 C
935	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H 1 4 C
936	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H 1 2 C
937	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H 1 4 C
938	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H 1 2 C
939	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H 1 4 C
940	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
941	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
942	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H 1 2 C
943	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H 1 4 C
944	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
945	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
946	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
947	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
948	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
949	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
950	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
951	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
952	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
953	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
954	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C

65						66
955	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
956	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
957	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
958	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
959	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
960	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
961	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
962	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
963	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
964	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
965	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
966	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
967	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
968	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
969	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
970	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
971	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
972	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
973	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
974	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
975	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
976	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
977	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
978	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
979	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
980	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
981	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
982	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
983	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
984	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
985	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
986	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
987	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
988	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
989	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
990	Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
991	Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 3 C
992	Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
993	Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 N
994	Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 N
995	Fur(2)	H	H	H	2-F-Ph	H 1 2 C
996	Fur(2)	H	H	H	2-F-Ph	H 1 4 C
997	Fur(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
998	Fur(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
999	Fur(2)	H	H	H	2-I-Ph	H 1 2 C
1000	Fur(2)	H	H	H	2-I-Ph	H 1 4 C
1001	Fur(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
1002	Fur(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
1003	Fur(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H 1 2 C
1004	Fur(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H 1 4 C

(35)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

67						68
1005	Fur(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 2 C
1006	Fur(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 4 C
1007	Fur(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
1008	Fur(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
1009	Fur(2)	H	H	H	Np(1)	H 1 2 C
1010	Fur(2)	H	H	H	Np(1)	H 1 4 C
1011	Fur(2)	H	H	H	Np(2)	H 1 2 C
1012	Fur(2)	H	H	H	Np(2)	H 1 4 C
1013	Fur(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
1014	Fur(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
1015	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
1016	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
1017	Fur(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
1018	Fur(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
1019	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
1020	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
1021	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1 O 2 2	Fur(2)		H	H	H Pyrr(2)	H 1 4
C						
1023	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1024	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1025	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1026	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1027	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1028	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1029	Fur(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
1030	Fur(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
1031	Fur(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
1032	Fur(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
1033	Fur(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
1034	Fur(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
1035	Fur(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
1036	Fur(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
1037	Fur(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
1038	Fur(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
1039	Fur(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
1040	Fur(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
1041	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1042	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
1043	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1044	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1045	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1046	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1047	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1048	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1049	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1050	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1 O 5 1	3-Me-Fur(2)		H	H	H Ph	H 1 2
C						
1052	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C

(36)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

69

70

1053	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1054	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1055	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1056	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1057	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1058	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1059	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1060	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1061	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1062	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1063	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1064	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1065	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1066	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1067	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1068	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1069	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1070	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1071	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1072	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1073	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1074	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1075	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1076	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1077	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1078	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1079	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1080	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1081	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1082	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1083	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1084	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1085	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1086	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1087	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1088	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1089	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1090	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1091	Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1092	Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1093	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1094	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1095	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1096	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1097	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1098	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1099	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1100	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1101	Fur(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1102	Fur(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C

(37)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

71

72

1103	Fur(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1104	Fur(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1105	Fur(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1106	Fur(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1107	Fur(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1108	Fur(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1109	Fur(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1110	Fur(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1111	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1112	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1113	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1114	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1115	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1116	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1117	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1118	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1119	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1120	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1121	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1122	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1123	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1124	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1125	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1126	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1127	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1128	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1129	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1130	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1131	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1132	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1133	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1134	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1135	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1136	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1137	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1138	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1139	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1140	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1141	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1142	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1143	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1144	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1145	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1146	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1147	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1148	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1149	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1150	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1151	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1152	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C

(38)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

73

74

1153	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1154	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1155	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1156	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1157	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1158	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1159	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1160	2-Piv-0-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1161	Pyrr(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1162	Pyrr(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1163	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1164	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1165	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1166	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1167	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1168	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1169	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1170	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1171	Pyrr(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1172	Pyrr(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1173	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1174	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1175	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1176	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1177	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1178	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1179	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1180	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1181	Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1182	Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1183	Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
1184	Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
1185	Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1	2	C
1186	Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1	4	C
1187	Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	2	C
1188	Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	4	C
1189	Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	2	C
1190	Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	4	C
1191	Thi(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
1192	Thi(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
1193	Thi(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
1194	Thi(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
1195	Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1196	Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1197	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1198	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1199	Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1200	Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1201	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1202	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C

75						76
1203	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1204	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 3 C
1205	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1206	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1207	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 C
1208	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1209	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1210	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1211	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1212	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1213	Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
1214	Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
1215	Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 N
1216	Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 N
1217	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
1218	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 C
1219	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
1220	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 N
1221	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 N
1222	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 N
1223	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
1224	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 C
1225	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
1226	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 N
1227	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 N
1228	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 N
1229	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 2 C
1230	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 3 C
1231	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H 1 4 C
1232	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 2 C
1233	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 3 C
1234	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H 1 4 C
1235	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 2 C
1236	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 3 C
1237	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
1238	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1239	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
1240	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1241	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1242	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1243	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1244	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1245	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1246	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1247	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1248	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1249	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
1250	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H 1 2 C
1251	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H 1 4 C
1252	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H 1 2 C

77						78
1253	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	1 4 C
1254	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	1 2 C
1255	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	1 4 C
1256	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	1 2 C
1257	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	1 4 C
1258	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	1 2 C
1259	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	1 4 C
1260	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 2 C
1261	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	1 4 C
1262	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	1 2 C
1263	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	1 4 C
1264	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 2 C
1265	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	1 4 C
1266	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
1267	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
1268	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
1269	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
1270	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
1271	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
1272	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
1273	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
1274	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 2 C
1275	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	1 4 C
1276	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	1 2 C
1277	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	1 4 C
1278	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	1 2 C
1279	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	1 4 C
1280	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	1 2 C
1281	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	1 4 C
1282	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	1 2 C
1283	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	1 4 C
1284	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	1 2 C
1285	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	1 4 C
1286	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	1 2 C
1287	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	1 4 C
1288	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 2 C
1289	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	1 4 C
1290	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 2 C
1291	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	1 4 C
1292	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 2 C
1293	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	1 4 C
1294	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 2 C
1295	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	1 4 C
1296	Thi(3)	H	H	H	Ph	1 2 C
1297	Thi(3)	H	H	H	Ph	1 4 C
1298	Thi(3)	H	H	H	Ph	1 2 N
1299	Thi(3)	H	H	H	Ph	1 4 N
1300	Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	1 2 C
1301	Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	1 4 C
1302	Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	1 2 C

(41)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

79

80

1303	Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
1304	Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	2	C
1305	Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	4	C
1306	Thi(3)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C
1307	Thi(3)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	4	C
1308	Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1309	Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1310	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1311	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1312	Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1313	Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1314	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1315	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
1316	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1317	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	3	C
1318	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1319	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	N
1320	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	3	N
1321	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	N
1322	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1323	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1324	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	N
1325	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	N
1326	Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1327	Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1328	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1329	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1330	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1331	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1332	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1333	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	C
1334	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1335	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
1336	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	N
1337	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
1338	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1339	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	C
1340	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1341	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
1342	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	N
1343	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	N
1344	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1345	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1346	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
1347	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
1348	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C
1349	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
1350	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	2	C
1351	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	4	C
1352	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C

81						82
1353	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-PrO-Ph	H 1 4 C
1354	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
1355	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
1356	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
1357	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
1358	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
1359	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
1360	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
1361	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
1362	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1363	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1364	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1365	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1366	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1367	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1368	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1369	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1370	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1371	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1372	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H 1 2 C
1373	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H 1 4 C
1374	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H 1 2 C
1375	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H 1 4 C
1376	Pyr(2)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1377	Pyr(2)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
1378	Pyr(2)	H	H	H	2-F-Ph	H 1 2 C
1379	Pyr(2)	H	H	H	2-F-Ph	H 1 4 C
1380	Pyr(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 2 C
1381	Pyr(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H 1 4 C
1382	Pyr(2)	H	H	H	2-I-Ph	H 1 2 C
1383	Pyr(2)	H	H	H	2-I-Ph	H 1 4 C
1384	Pyr(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 2 C
1385	Pyr(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H 1 4 C
1386	Pyr(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H 1 2 C
1387	Pyr(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H 1 4 C
1388	Pyr(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 2 C
1389	Pyr(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H 1 4 C
1390	Pyr(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 2 C
1391	Pyr(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H 1 4 C
1392	Pyr(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 2 C
1393	Pyr(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H 1 4 C
1394	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
1395	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
1396	Pyr(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 2 C
1397	Pyr(2)	H	H	H	Pip(2)	H 1 4 C
1398	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
1399	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
1400	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1401	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1402	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C

(43)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

83

84

1403	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1404	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1405	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1406	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1407	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1408	Pyr(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
1409	Pyr(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
1410	Pyr(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1411	Pyr(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1412	Pyr(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1413	Pyr(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1414	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1415	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1416	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1417	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1418	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1419	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1420	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1421	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1422	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1423	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1424	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1425	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1426	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1427	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1428	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1429	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1430	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1431	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1432	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1433	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1434	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1435	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1436	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1437	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1438	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1439	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1440	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1441	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1442	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1443	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1444	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1445	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1446	Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1447	Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1448	Pyr(3)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
1449	Pyr(3)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
1450	Pyr(3)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
1451	Pyr(3)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
1452	Pyr(3)	H	H	H	2-I-Ph	H	1	2	C

85						86	
1453	Pyr(3)	H	H	H	2-I-Ph	H	1 4 C
1454	Pyr(3)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 2 C
1455	Pyr(3)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1 4 C
1457	Pyr(3)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1 4 C
1458	Pyr(3)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1 2 C
1459	Pyr(3)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1 4 C
1460	Pyr(3)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1 2 C
1461	Pyr(3)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1 4 C
1462	Pyr(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 2 C
1463	Pyr(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 4 C
1464	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 2 C
1465	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 4 C
1466	Pyr(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1 2 C
1467	Pyr(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1 4 C
1468	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 2 C
1469	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 4 C
1470	Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1471	Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1472	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1473	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1474	Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1475	Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1476	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1477	Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1478	Pyr(3)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 2 C
1479	Pyr(3)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 4 C
1480	Pyr(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 2 C
1481	Pyr(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 4 C
1482	Pyr(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 2 C
1483	Pyr(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 4 C
1484	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1 2 C
1485	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1 4 C
1 4 8 6	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1 2 C
1487	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1 4 C
1488	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1 2 C
1489	Pyr(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1 4 C
1490	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1 2 C
1491	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1 4 C
1492	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1493	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1494	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1495	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1496	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1497	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1498	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1499	4-Br-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1500	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1 2 C
1501	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Ph	H	1 4 C
1502	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C

(45)

特開平 1 1 - 8 0 1 1 9

87

88

1503	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1504	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1505	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1506	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1507	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1508	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1509	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1510	Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1511	Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1512	Pyr(4)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
1513	Pyr(4)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
1514	Pyr(4)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
1515	Pyr(4)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
1516	Pyr(4)	H	H	H	2-I-Ph	H	1	2	C
1517	Pyr(4)	H	H	H	2-I-Ph	H	1	4	C
1518	Pyr(4)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
1519	Pyr(4)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
1520	Pyr(4)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	2	C
1521	Pyr(4)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	4	C
1522	Pyr(4)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	2	C
1523	Pyr(4)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	4	C
1524	Pyr(4)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
1525	Pyr(4)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
1526	Pyr(4)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1527	Pyr(4)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1528	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1529	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1530	Pyr(4)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1531	Pyr(4)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1532	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1533	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
1534	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1535	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1536	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1537	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1538	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1539	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1540	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1541	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1542	Pyr(4)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
1543	Pyr(4)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
1544	Pyr(4)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1545	Pyr(4)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1546	Pyr(4)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1547	Pyr(4)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1548	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1549	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1550	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1551	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1552	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C

89					90	
1553	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(4)	H 1 4 C
1554	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1555	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H 1 4 C
1556	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1557	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 4 C
1558	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
1559	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1560	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1561	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 4 C
1562	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
1563	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1564	2-Me-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H 1 2 C
1565	2-Hx-Pyr(4)	Me	H	H	Ph	H 1 4 C
1566	2-PrO-Pyr(4)	H	Hx	H	Pyrr(2)	H 1 2 C
1567	2-PnO-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	Bu 1 4 C
1568	2-HO-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	Hx 1 2 C
1569	2-Octo-O-Pyr(4)	Bu	Bu	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
1570	2-PrO-Pyr(4)	H	Hx	H	Pyrr(3)	H 1 2 C
1571	2-PnO-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	Bu 1 4 C
1572	2-HO-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	Hx 1 2 C15
73	2-Octo-O-Pyr(4)	Bu	Bu	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
1574	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H 1 3 C
1575	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 C
1576	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H 1 3 C
1577	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H 1 3 C
1578	2-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H 1 3 C
1579	2-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H 1 3 C
1580	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Cl 1 2 C
1581	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Cl 1 4 C
1582	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Cl 1 2 C
1583	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Cl 1 4 C
1584	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Cl 1 2 C
1585	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Cl 1 4 C
1586	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Cl 1 2 C
1587	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Cl 1 4 C
1588	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Cl 1 2 C
1589	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Cl 1 4 C
1590	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Cl 1 2 C
1591	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Cl 1 4 C
1592	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Cl 1 2 C
1593	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Cl 1 4 C
1594	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Me 1 2 C
1595	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Me 1 4 C
1596	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me 1 2 C
1597	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me 1 4 C
1598	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Me 1 2 C
1599	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Me 1 4 C
1600	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Me 1 2 C
1601	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Me 1 4 C
1602	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Me 1 2 C

91					92
1603	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) 5-Me 1 4 C
1604	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2) 5-Me 1 2 C
1605	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2) 5-Me 1 4 C
1606	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3) 5-Me 1 2 C
1607	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3) 5-Me 1 4 C
1608	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph 5-MeO 1 2 C
1609	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph 5-MeO 1 4 C
1610	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) 5-MeO 1 2 C
1611	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) 5-MeO 1 4 C
1612	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) 5-MeO 1 2 C
1613	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) 5-MeO 1 4 C
1614	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) 5-MeO 1 2 C
1615	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) 5-MeO 1 4 C
1616	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) 5-MeO 1 2 C
1617	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) 5-MeO 1 4 C
1618	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2) 5-MeO 1 2 C
1619	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2) 5-MeO 1 4 C
1620	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3) 5-MeO 1 2 C
1621	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3) 5-MeO 1 4 C
1622	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) H 1 3 C
1623	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) H 1 3 C
1624	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) H 1 3 C
1625	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) H 1 3 C
1626	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2) H 1 3 C
1627	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3) H 1 3 C
1628	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph H 1 2 C
1629	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph H 1 3 C
1630	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph H 1 4 C
1631	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) H 1 2 C
1632	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) H 1 3 C
1633	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2) H 1 4 C
1634	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) H 1 2 C
1635	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) H 1 3 C
1636	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2) H 1 4 C
1637	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) H 1 2 C
1638	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) H 1 3 C
1639	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3) H 1 4 C
1640	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) H 1 2 C
1641	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) H 1 3 C
1642	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3) H 1 4 C
1643	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2) H 1 2 C
1644	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2) H 1 3 C
1645	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2) H 1 4 C
1646	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3) H 1 2 C
1647	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3) H 1 3 C
1648	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3) H 1 4 C

【0039】本発明の一般式(I)を有するピペラジン誘導体において、好適な化合物としては、1、4、5、6、7、12、24、32、62、66、99、100、103、104、111、119、124、134、140、141、155、160、161、169、170、171、181、186、196、199、

8、208、243、244、251、252、260、292、304、383、444、445、446、449、451、479、482、483、484、492、493、494、499、501、506、515、530、546、588、688、698、699、868、869、958、995、1023、1028、1031、1066、1182、1205、1206、1207、1208、1217、1218、1219、1234、1249、1268、1269、1276、1296、1297、1306、1316、1322、1332、1334、1338、1340、1345、1365、1511、1575、1577、1584、1585、1589、1598、1612、1617、1634、1636又は1641を挙げることができる。

【0040】更に好適な化合物としては、1、5、6、7、103、104、124、134、140、141、155、160、161、198、251、252、444、445、446、449、451、482、483、484、492、493、494、499、698、699、1023、1028、1182、1205、1206、1207、1208、1217、1219、1268、1269、1276、1297、1306、1322、1334、1340、1365、1598、1617又は1634を挙げることができる。

【0041】特に好適な化合物としては、

例示化合物番号1 : N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

例示化合物番号7 : N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

例示化合物番号124 : 1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号141 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号444 : N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

例示化合物番号445 : N-(3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピル)ベンズアミド、

例示化合物番号446 : N-(4-(4-(2-

(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

例示化合物番号482 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド、

例示化合物番号484 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号1206 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド、

例示化合物番号1207 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド、

例示化合物番号1208 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号1219 : チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号1322 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド、

例示化合物番号1334 : チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号1340 : チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド、又は

例示化合物番号1365 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを挙げることができる。

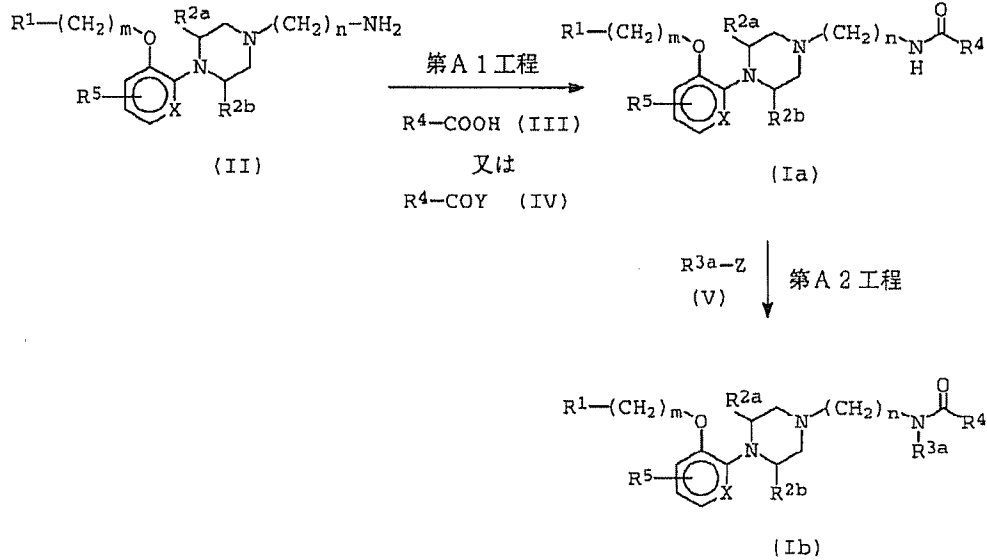
【0042】

【発明の実施の形態】本発明の化合物の製造方法を以下に示す。

【0043】

【化5】

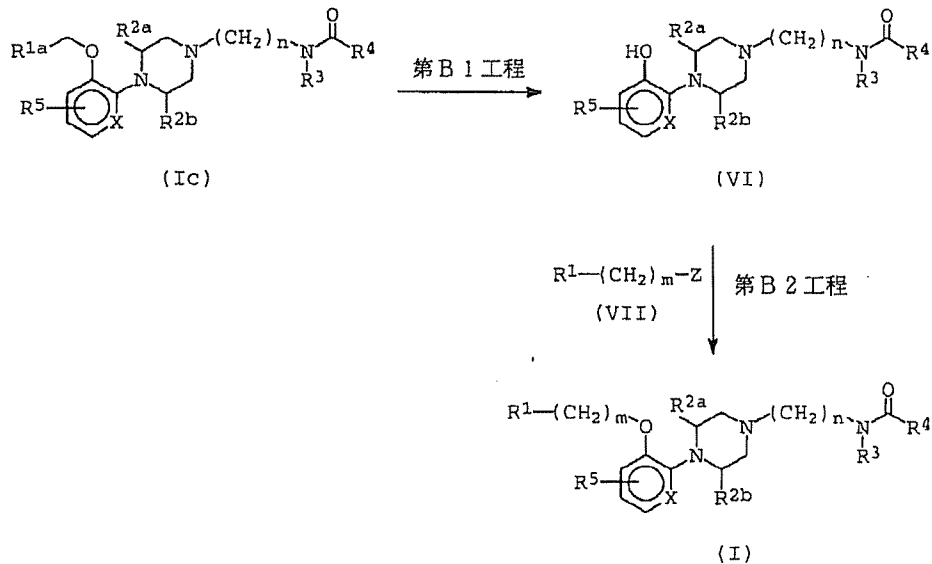
[A法]



【0044】

* * 【化6】

[B法]



【0045】上記式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 n 及び X は、前述したものと同意義を示し、 R^{1a} は、 C_6-C_{14} アリール基或は同一又は異なって置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する C_6-C_{14} アリール基を示し(上記「 C_6-C_{14} アリール基」、「同一又は異なって置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する C_6-C_{14} アリール基」及び「置換基群 α 」は前述したものと同意義を示す。)、 R^{3a} は C_1-C_6 アルキル基(前述したものと同意義を示す。)

す。)を示し、 Y はハロゲン原子を示し、 Z は脱離基を示す。

【0046】 Y の「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

【0047】 Z の「脱離基」は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素原子、臭素原子又は沃素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、

プロパンスルホニルオキシ基又はブタンスルホニルオキシ基のような C_1-C_4 アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基、3, 3, 3-トリプロモプロパンスルホニルオキシ基又は、4, 4, 4-トリフルオロブタンスルホニルオキシ基のような、ハロゲノ C_1-C_4 アルカンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、 α -ナフチルスルホニルオキシ基、 β -ナフチルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、4-*t*-ブチルベンゼンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基又は6-エチル- α -ナフチルスルホニルオキシ基のような、 C_1-C_{10} アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、塩素原子、臭素原子、沃素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、特に好適には、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。

【0048】A法は一般式(I a)を有する化合物及び一般式(I b)を有する化合物を製造する方法である。

【0049】第A1工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、一般式(I I I)を有する化合物又はその反応性誘導体〔酸ハライド類(I V)、混合酸無水物類又は活性エステル類〕と一般式(I I)を有する化合物又はその酸付加塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩又は硫酸塩のような鉱酸塩)を反応させ、化合物(I a)を製造する工程であり、ペプチド合成法における常法、例えば、酸ハライド法、活性エステル法、混合酸無水物法又は縮合法(好適には混合酸無水物法)によって行われる。

【0050】酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物(I I I)をハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、シュウ酸クロリド又は五塩化リン等)と反応させ、酸ハライドを製造するか或は公知の酸ハライド(I V)を、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下(好適には塩基存在下)、化合物(I I)又はその酸付加塩と反応させることにより達成される。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチル

アニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(D A B C O)又は1, 8-ジアザビシクロ

[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン(D B U)のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類(特にトリエチルアミン)である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(H M P A)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(H M P T)のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、ハロゲン化剤と化合物(I I I)との反応及び酸ハライドと化合物(I I)との反応共、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、両反応とも、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0051】活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物(I I I)を活性エステル化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、化合物(I I)と反応させることによって行われる。両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタ

ン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；或はアセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される活性エステル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシミドのようなN-ヒドロキシ化合物或はジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物であり得、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィンのような縮合剤の存在下に好適に行われる。反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、活性エステル化反応では、-70℃乃至150℃（好適には-10℃乃至100℃）であり、活性エステル化合物と化合物（I I）の反応では-20℃乃至100℃（好適には0℃乃至50℃）である。反応に要する時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、両反応ともに、通常、30分間乃至80時間（好適には1時間乃至48時間）である。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0052】混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（I I I）と混合酸無水物化剤を反応させ、混合酸無水物を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物と化合物（I I）を反応させることにより行われる。混合酸無水物を製造する反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或はホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。混合酸無水物化剤は、例えば、クロル炭酸エチル又はクロル炭酸イソブチルのような炭酸C₁-C₄アルキルハライド、ピバロイルクロリドのようなC₁-C₅アルカノイルハライド或はジエチルシアノリン酸又はジフェニルシアノリン酸のようなC₁-C₄アルキル若しくはジC₆-C₁₄アリールシアノリン酸であり得、好適には、炭酸C₁-C₄アルキルハライド（特にクロル炭酸イソブチル）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリ

ウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；或はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。混合酸無水物を製造する反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-50℃乃至100℃（好適には-10℃乃至50℃）である。混合酸無水物を製造する反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分間乃至20時間（好適には10分間乃至10時間）である。混合酸無水物と化合物（I I）の反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類或はホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。混合酸無水物と化合物（I I）の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-30℃乃至100℃（好適には0℃乃至80℃）である。混合酸無水物と化合物（I I）の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分間乃至24時間（好適には10分間乃至5時間）である。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0053】縮合法は、不活性溶媒中、縮合剤存在下、化合物（I I）と化合物（I I I）を反応させることによって行われる。使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は1-メチル-2-クロロ-ピリジニウムヨーゾートリエチルアミンを挙であり得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様の条件下で行うことができる。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0054】第A2工程（アルキル化）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（I a）を一般式（V）を有する化合物と反応させ、化合物（I b）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を

阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホストリアミド（HMPT）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0055】B法は化合物（I）を別途に製造する方法である。

【0056】第B1工程（脱保護）

本工程は、一般式（Ic）を有する化合物の水酸基の保護基でもあり得る、ベンジル基或は、同一又は異なって

置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有するベンジル基を除去し、一般式（VI）を有する化合物を製造する工程である。ベンジル基等の除去については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第2版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができるが、例えば、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより行われる。還元剤との反応に使用される溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類或はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。使用される還元剤は、例えば水素（Pd等を触媒として用いる）であり得、好適にはPd触媒存在下の水素である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、 0°C 乃至 80°C であり、好適には 10°C 乃至 50°C である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至10時間であり、好適には2時間乃至5時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去することにより、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第B2工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（VI）を一般式（VII）を有する化合物と反応させ、化合物（I）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第A2工程と同様のものであり得、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-（ N , N -ジメチルアミノ）ピリジン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシ

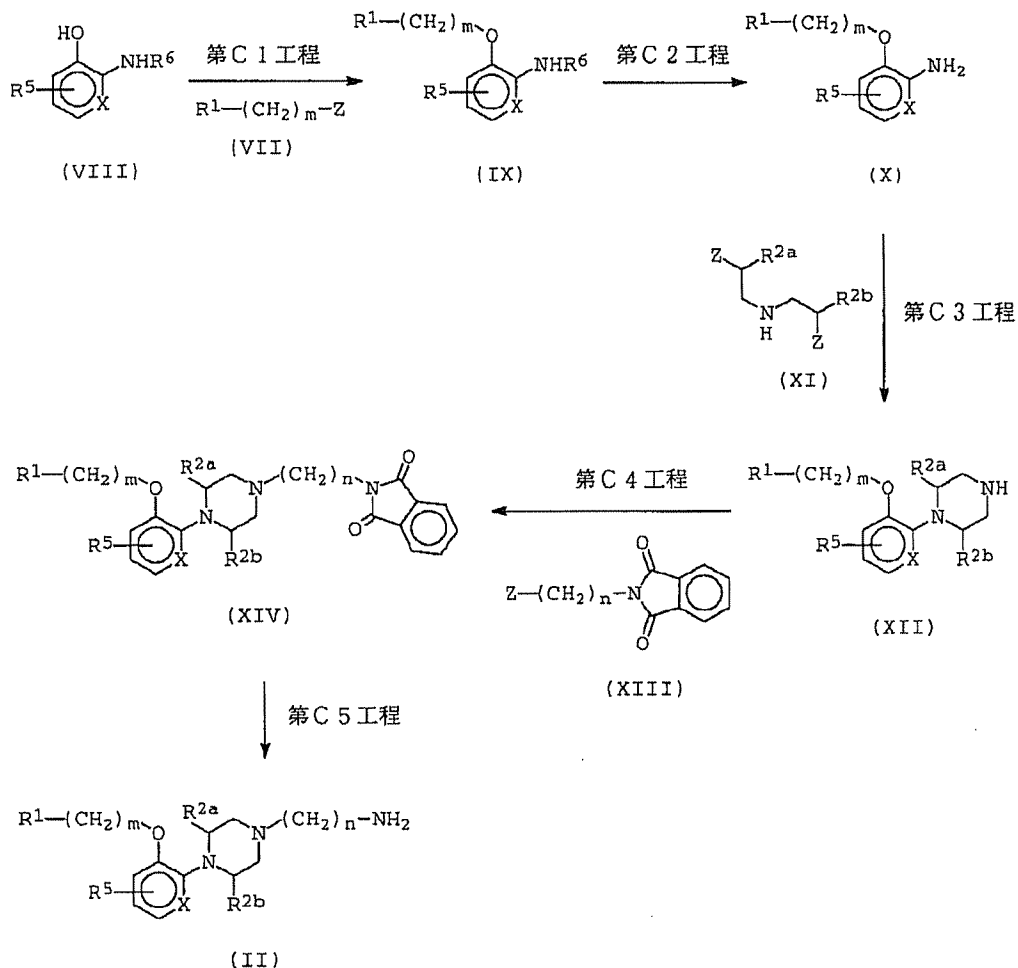
クロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 又は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機アミン類; メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類; リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類 (特に炭酸カリウム) である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は 10 原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 1 *

* 0 分間乃至 10 時間であり、好適には 30 分間乃至 5 時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第 A 2 工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0057】原料化合物 (I I)、(I I I)、(I V)、(V I) 及び (V I I) は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。また、原料化合物 (I I) は、以下の方法によっても製造される。

【0058】

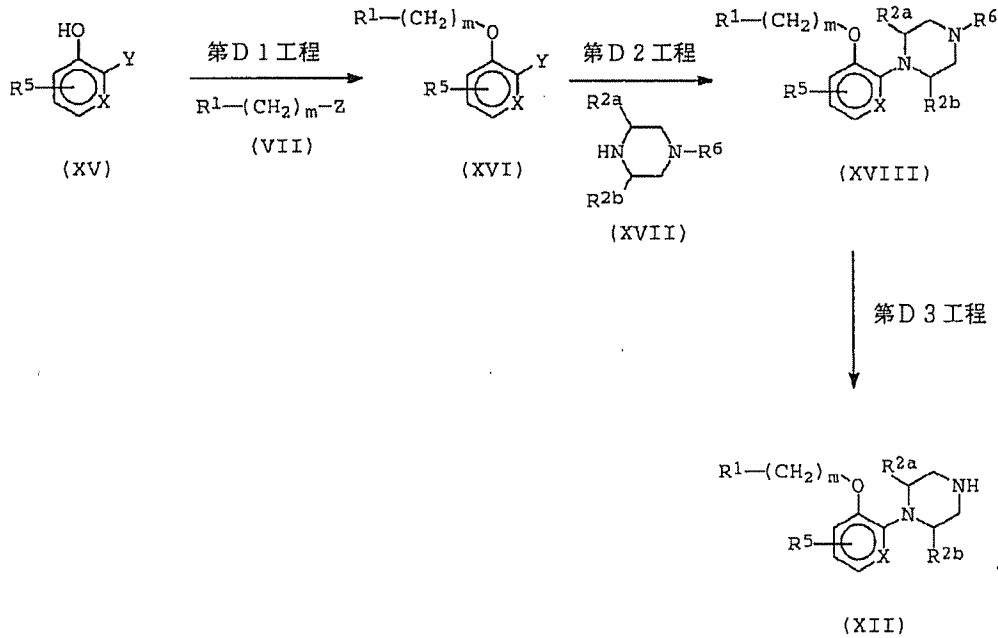
【化 7】



【0059】

【化 8】

[D法]



【0060】

* * 【化9】

[E法]



【0061】上記に於て、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^5 、 m 、 n 、 X 、 Y 及び Z は前述したものと同意義を示し、 R^6 はアミノ基の保護基を示す。

【0062】 R^6 の「アミノ基の保護基」は、有機合成化学の分野でよく知られたものなら、特に限定されないが、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のような C_1 - C_6 アルカノイル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、3-フルオロプロピオニル基、4, 4-ジクロロブチリル基、メトキシアセチル基、ブトキシアセチル基、エトキシプロピオニル基又はプロポキシブチリル基のような、ハロゲン若しくは C_1 - C_4 アルコキシで置換された C_1 - C_4 アルカノイル基；アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基又はイソクロトノイル基のような不飽和 C_1 - C_4 アルカノイル基；ベンゾイル基、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2, 4-ジクロロベ

ンゾイル基、6-クロロ α -ナフトイル基、4-トルオイル基、4-プロピルベンゾイル基、4-*t*-ブチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、6-エチル α -ナフトイル基、4-アニソイル基、4-プロポキシベンゾイル基、4-*t*-ブトキシベンゾイル基、6-エトキシ α -ナフトイル基、2-エトキシカルボニルベンゾイル基、4-*t*-ブトキシカルボニルベンゾイル基、6-メトキシカルボニル α -ナフトイル基、4-フェニルベンゾイル基、4-フェニル α -ナフトイル基、6- α -ナフチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基又は6-ニトロ α -ナフトイル基のような、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、 C_6 - C_{10} アリール又はニトロで置換されてもよい C_6 - C_{10} アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカ

ルボニル基、2-フルオロプロポキシカルボニル基、2-ブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又は*t*-ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニル基のような、ハロゲン又はトリC₁-C₄アルキルシリルで置換されてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1, 3-ブタジエニルオキシカルボニル基又は2-ペンテニルオキシカルボニル基のようなC₂-C₅アルケニルオキシカルボニル基；フタロイル基のようなアリールジカルボニル基；ベンジル基、 α -ナフチルメチル基、 β -ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、 α -ナフチルジフェニルメチル基又は9-アンスリルメチル基のようなアラルキル基；或はベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、 α -ナフチルメチルオキシカルボニル基、 β -ナフチルメチルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基のような、メトキシ又はニトロで置換されてもよいC₇-C₁₅アラルキルオキシカルボニル基であり得、好適には、C₁-C₄アルカノイル基；トリフルオロアセチル基；メトキシアセチル基；ベンゾイル基； α -ナフトイル基； β -ナフトイル基；アニソイル基；ニトロベンゾイル基；C₁-C₄アルコキシカルボニル基；メトキシカルボニル基；エトキシカルボニル基；*t*-ブトキシカルボニル基；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基；トリエチルシリルメトキシカルボニル基；2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジル基；ベンジルオキシカルボニル基；又はニトロベンジルオキシカルボニル基であり、更に好適には、C₁-C₄アルカノイル基又はC₁-C₄アルコキシカルボニル基であり、特に好適にはホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基である。

【0063】C法は化合物(I I)を製造する方法である。

【0064】第C1工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式(V I I)を有する化合物を、化合物(V I I)と反応させ、一般式(I X)を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0065】第C2工程 (アミノ基の脱保護)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(I X)のアミノ基の保護基(R⁶)を除去し、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。アミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

【0066】アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には塩酸である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類(特にエタノール)、脂肪酸類(特に酢酸)或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去した後、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて

乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0067】アミノ基の保護基がアルカノール類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラキル類又はアラキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-(N , N -ジメチルアミノ)ピリジン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム t -ブトキシド)或は有機アミン類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)

又はヘキサメチルホスホストリアミド（HMPPT）のようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常 -10°C 乃至 150°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常30分間乃至20時間であり、好適には1時間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0068】尚、アミノ基の保護基がターシャリーブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物（好適にはトリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート）又はルイス酸（好適には塩化アルミニウム）と処理することによっても除去することができる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド、クロロホルム）又はニトリル類（特にアセトニトリル）である。反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 -20°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物

が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0069】尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、後述のアラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0070】アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC₇-C₁₁アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又はイソプロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。圧力は、特に限定はないが、通常1気圧乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィ

一等によって更に精製できる。

【0071】酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、ケトン類（特にアセトン）又はアミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）或はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン（DDQ）である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0072】第C3工程（環化）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（X）を一般式（XI）を有する化合物と反応させ、一般式（XII）を有する化合物を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリ

コールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール又はターシャリーブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP T）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にターシャリーブタノール）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-（ N ， N -ジメチルアミノ）ピリジン、 N ， N -ジメチルアニリン、 N ， N -ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデク-7-エン（DBU）のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。尚、化合物（X I I）のピペラジン環を構成する2級アミンに保護基（好適にはアセチル基）をかけた後、単離精製し、次いで該保護基を脱保護することにより、本工程の目的化合物を精製することもできる。

【0073】第C4工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（X I I）を一般式（X I I I）を有する化合物と反応させ、

一般式（X I V）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0074】第C5工程（フタル基の除去）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（X I V）を塩基と反応させ、化合物（I I）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP T）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類、水或は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。使用される塩基は、通常、Gabriel synthesis に於けるフタルイミド基の加水分解に用いられるものであれば、特に限定はなく用いることができるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類或はヒドラジン又は含水ヒドラジンのようなヒドラジン類であり得、好適にはヒドラジン-水和物である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0075】D法は、C法の中間体化合物である化合物（X I I）を別途に製造する方法である。

【0076】第D1工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式（X V）を有する化合物を化合物（V I I）と反応させ、一般式（X V I）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0077】第D2工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（X V I）を一般式（X V I I）を有する化合物と反応させ、一般式（X V I I I）を有する化合物を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解

するものであれば特に限定はないが、例えば、第A2工程と同様のものであり得、好適にはエーテル類（特にジエチレングリコールジメチルエーテル）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至200℃であり、好適には100℃乃至170℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0078】第D3工程（アミノ基の脱保護）

本工程は、不活性溶媒中、化合物(XVII)のアミノ基の保護基(R⁶)を除去し、化合物(XI)を製造する工程であり、第C2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0079】E法は、C法に於ける中間体化合物である、一般式(XIIa)を有する化合物を別途に製造する方法である。

【0080】第E1工程（縮合）

本工程は、化合物(XVI)をピペラジンと反応させ、化合物(XIIa)を製造する工程である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常30℃乃至200℃であり、好適には100℃乃至150℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0081】原料化合物(VII)、(XI)、(XII)、(XV)及び(XVII)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。本発明のピペラジン誘導体(I)は、優れた5-HT₂受容体拮抗作用及び5-HT_{1A}受容体作動作用を併せ持ち、且つ、毒性も弱いので、医薬〔特に精神神経症状の治療剤又は予防剤（特に治療剤）〕として有用である。

【0082】本発明の化合物(I)又はその薬理上許容される塩類を医薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等による非経口的に投与することができる。

【0083】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチル

セルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩類；リン酸カルシウムのようなリン酸塩類；炭酸カルシウムのような炭酸塩類；硫酸カルシウムのような硫酸塩類等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリココール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩類；硫酸ナトリウムのような硫酸塩類；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩類；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限1mg（好適には、10mg）、上限2000mg（好適には、400mg）を、静脈内投与の場合には、1回当り下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0084】以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0085】

【実施例】

実施例1

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド（例示化合物番号：7）

(a) N-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド
2-ヒドロキシアセトアニリド8.0g(53mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(80mL)溶液を、窒素気流下炭酸カリウム22.0g(159mmol)

1) のN, N-ジメチルホルムアミド(120mL)懸濁液に氷冷下滴下した。次いでブロモメチルベンゼン7.6mL(64mmol)を滴下し、室温に昇温した後2時間反応させた。反応溶液を氷冷水に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これを酢酸エチル及びヘキサンによって再結晶しN-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド11.8g(92%)を得た。

【0086】(b) 2-ベンジロキシフェニルアミン 10
実施例1(a)で得られたN-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド11.8g(49mmol)をエタノール200mLに溶解させ、6規定塩酸水溶液を100mL加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し炭酸水素ナトリウムを加え中和した後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し2-ベンジロキシフェニルアミン9.3g(95%)を得た。

【0087】(c) 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン
実施例1(b)で得られた2-ベンジロキシフェニルアミン11.6g(58mmol)をt-ブタノール110mLに溶解させ、ビス-(2-クロロエチル)アミン塩酸塩15.5g(87mmol)を加え、8時間加熱還流させた。反応溶液を室温まで冷却した後、炭酸ナトリウム25.5g(232mmol)を加え、24時間加熱還流させた。反応溶液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣をピリジン28g(347mmol)に溶解させ、氷冷下無水酢酸17.7g(173mmol)を滴下し、室温に昇温した後1時間反応させた。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン13.8g(76%)を得た。

【0088】(d) 1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン

実施例1(c)で得られた1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン1.6g(5.2mmol)に6規定塩酸水溶液100mLを加え、1時間加熱還流させた。氷冷後7規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、水層を塩化メチレンで抽出した後、有機層を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン1.4g(100%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0089】(e) 2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソイ

ンドール-1, 3-ジオン

実施例1(d)で得られた1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン1.02g(3.8mmol)を、窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解させ、炭酸カリウム0.62g(4.5mmol)及び2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオン1.27g(4.5mmol)を順次加え、100℃で2時間反応させた。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1, 3-ジオン1.40g(78%)を得た。

【0090】(f) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン
実施例1(e)で得られた2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1, 3-ジオン1.31g(2.8mmol)をエタノール20mLに溶解させ、ヒドラジン1水和物(80%)0.36mL(6.0mmol)を加え、2時間加熱還流させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン0.89g(94%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0091】(g) N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン112mg(0.33mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解させ、トリエチルアミン43mg(0.36mmol)を加え、氷冷後ベンゾイルクロリド50mg(0.36mmol)を滴下し、室温に昇温し10分間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド117mg(80%)を結晶として得た。

融点: 114-116℃;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58-1.78(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 2.50-2.70(m, 4H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.49(q, J=6.1Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.63-6.75(m, 1H), 6.88-7.04(m, 4H), 7.28-7.52(m, 8H), 7.73-7.82(m, 2H)。

【0092】実施例2

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

(例示化合物番号: 171)

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1

(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 93-94℃;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.73(m, 4H), 2.46(t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.70(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.41-3.51(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.33-6.43(m, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.04-7.09(m, 1H), 7.27-7.50(m, 7H)。

【0093】実施例3

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1)

(a) 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例1(d)で得られた4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0094】(b) N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例3(a)で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 126-128℃;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.62-2.71(m, 6H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.92-7.01(m, 4H), 7.30-7.54(m, 8H), 7.76-7.82(m, 2H)。

【0095】実施例4

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

(例示化合物番号: 176)

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン166mg (0.49mmol)をテトラヒドロフラン3mLに溶解させ、チオフェン-3-カルボン酸68mg (0.53mmol)、トリエチルアミン0.14mL (0.97mmol)及びジフェニルりん酸アジド0.11mL (0.53mmol)を順次加え、室温で3時

間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド180mg (82%)を得た。

融点: 114-115℃;

10 NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.72(m, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.11-3.22(m, 4H), 3.42-3.51(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.40-6.49(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.27-7.48(m, 8H), 7.82-7.88(m, 1H)。

【0096】実施例5

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号: 169)

20 実施例3(a)で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1

(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 148-151℃;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.57-2.72(m, 6H), 3.08-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.73-6.83(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.27-7.52(m, 7H)。

【0097】実施例6

30 N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1511)

(a) N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例1(g)で得られたN-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド500mg (1.1mmol)をメタノール10mLに溶解させ、10%パラジウム-活性炭50mgを加え、水素気流下室温で8時間反応させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド394mg (97%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

50 実施例6(a)で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド118mg (0.33mmol)及び4-クロロメチルピリジン塩酸塩60mg (0.37mmol)

を 2-ブタノン 2 mL に溶解させ、次いで炭酸カリウム 115 mg (0.83 mmol) を加え、1 週間加熱還流させた。反応溶液を室温に冷却し、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 125 mg (85%) を結晶として得た。

融点: 128-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.78(m, 4H), 2.49(t, J=6.8Hz, 2H), 2.60-2.71(m, 4H), 3.07-3.19(m, 4H), 3.51(q, J=6.1Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.67(br s, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.37-7.52(m, 5H), 7.76(d, J=6.3Hz, 2H), 8.63(d, J=6.3Hz, 2H)。

【0098】実施例 7

N-(4-(4-(2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1377)

実施例 6 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び 2-クロロメチルピリジンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 118-121°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.59-1.71(m, 4H), 2.51(t, J=6.6Hz, 2H), 2.64-2.73(m, 4H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.51(q, J=5.9Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.21-7.82(m, 8H), 8.59(d, J=4.3 Hz, 1H)。

【0099】実施例 8

N-(4-(4-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1447)

実施例 6 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び 3-クロロメチルピリジンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 98-100°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.72(m, 4H), 2.46(t, J=6.7Hz, 2H), 2.55-2.66(m, 4H), 3.04-3.16(m, 4H), 3.49(q, J=6.1Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 6.68(br s, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.31-7.52(m, 4H), 7.75-7.80(m, 3H), 8.57-8.59(m, 1H), 8.72(d, J=2.0Hz, 1H)。

【0100】実施例 9

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド (例示化合物番号: 186)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 91-92°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.80(m, 4H), 2.47(t, J=6.6Hz, 2H), 2.52-2.68(m, 4H), 3.00-3.19(m, 4H), 3.51(q, J=6.0Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.87-7.10(m, 5H), 7.25-7.48(m, 6H), 8.11(dt, J=7.9Hz, J=1.8Hz, 1H), 8.71(dd, J=4.8Hz, J=1.8Hz, 1H), 8.97(d, J=1.8Hz, 1H)。

【0101】実施例 10

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ニコチンアミド (例示化合物番号: 184)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 116-118°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.62-2.72(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.60(q, J=5.8Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 6.91-7.09(m, 5H), 7.27-7.49(m, 6H), 8.14(dt, J=8.0Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.73(dd, J=4.7Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.98-9.01(m, 1H)。

実施例 11

ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号: 181)

(a) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びピリジン-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 3 塩酸塩

40 氷冷攪拌下、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 0.39 mL (1.57 mmol) を、実施例 11 (a) で得られたピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 200 mg (0.45 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に滴下し、30 分間攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物 249 mg (100%) をアモルファスとして得た。

【0102】NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm :

1.40-2.20(m, 4H), 3.09-3.22(m, 2H), 3.43-3.68(m, 8H), 4.05-4.37(m, 2H), 5.27(s, 2H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.1

1-7.22(m, 1H), 7.27-7.60(m, 9H), 7.90-8.00(m, 1H), 8.20-8.32(m, 1H), 8.42-8.65(m, 2H)。

【0103】実施例 12

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソニコチンアミド (例示化合物番号: 191)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びイソニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 115-118°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50-1.80(m, 4H), 2.48(t, J=8.2Hz, 2H), 2.55-2.70(m, 4H), 3.03-3.20(m, 6H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.02-7.19(m, 1H), 7.31-7.47(m, 6H), 7.61(dd, J=3.8Hz, J=1.7Hz, 2H), 8.72(dd, J=3.8Hz, J=1.7Hz, 2H)。

【0104】実施例 13

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド (例示化合物番号: 173)

(a) 3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン及びベンジルブロミドを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0105】(b) 1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン

実施例 13 (a) で得られた 3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン 1 g (3.8 mmol) をピペラジン 32 g と混合させ、30 分間加熱還流させた。過剰のピペラジンを再結晶により除き、ろ液に水及び酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン 0.95 g (95%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0106】(c) 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例 13 (b) で得られた 1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

【0107】(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例 13 (c) で得られた 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することによ

り、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.67-1.70(m, 4H), 2.49(t, J=6.9Hz, 2H), 2.62-2.68(m, 4H), 3.44-3.54(m, 6H), 5.09(s, 2H), 6.47(br.s, 1H), 6.80(dd, J=7.9Hz, J=4.7Hz, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.31-7.45(m, 6H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.89(dd, J=4.7Hz, J=1.3Hz, 1H)。

【0108】実施例 14

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)イソニコチンアミド (例示化合物番号: 189)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びイソニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-123°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.75(m, 6H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.95-7.09(m, 5H), 7.27-7.50(m, 5H), 7.60-7.65(m, 2H), 8.74-8.78(m, 2H)。

【0109】実施例 15

ピリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号: 179)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びピリジン-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、ピリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 135-139°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.32-3.43(m, 2H), 3.44-3.80(m, 8H), 4.00-4.13(m, 2H), 5.24(s, 2H), 6.92-7.02(m, 2H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.27-7.60(m, 8H), 7.92-8.02(m, 1H), 8.19-8.28(m, 1H), 8.60-8.70(m, 1H), 9.10-9.20(m, 1H)。

【0110】実施例 16

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 172)

(a) 2-(4-(2-(2-ピリジン-4-イルエチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例 13 (b) で得られた 1-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン)及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0111】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例 16 (a) で得られた 2-(4-(2-(2-ピリジン-4-イルエチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 133-134°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.65-2.72(m, 6H), 3.36-3.44(m, 4H), 3.86(t, J=6.7Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.76(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.06(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.33-7.41(m, 5H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.81-7.88(m, 3H)。

実施例 17

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 258)

(a) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例 16 (b) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0112】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例 17 (a) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及び 1-ブロモメチル-3-フルオロベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.69(m, 6H), 3.48-3.49(m, 4H), 3.54(q, J=5.6Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.00-7.20(m, 5H), 7.33-7.41(m, 1H), 7.46(d, J=4.2Hz, 1H), 7.50(d, J=6.7Hz, 1H), 7.92(dd, J=4.9Hz, J=1.5Hz, 1H)。

【0113】実施例 18

チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド (例示化合物番号: 175)

(a) 3-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例 13 (b) で得られた 1-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0114】(b) チオフェン-2-カルボン酸 3 50

-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド

実施例 18 (a) で得られた 3-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 128-129°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.76-1.85(m, 2H), 2.58-2.67(m, 6H), 3.52-3.60(m, 6H), 5.10(s, 2H), 6.79-7.43(m, 9H), 7.55(d, J=3.9Hz, 1H), 7.91(d, J=4.7Hz, 1H), 8.04(br.s, 1H)。

【0115】実施例 19

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メトキシベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 556)

実施例 17 (a) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及び 1-クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.67(m, 6H), 3.44-3.52(m, 4H), 3.55(q, J=5.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.78-7.50(m, 10H), 7.90(d, J=4.6Hz, 1H)。

【0116】実施例 20

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メチルベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 398)

実施例 17 (a) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及び 1-クロロメチル-4-メチルベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 125-126°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.37(s, 3H), 2.61-2.67(m, 6H), 3.47-3.58(m, 6H), 5.05(s, 2H), 6.79-7.50(m, 10H), 7.90(d, J=5.0Hz, 1H)。

【0117】実施例 21

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 170)

(a) 1-(2-ベンジロキシフェニル)-2, 6-ジメチルピペラジン

実施例 1 (b) で得られた 2-ベンジロキシフェニルアミン及びビス-(2-クロロプロピル)アミンを、実施

例 1 (c)、次いで実施例 1 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0118】(b) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミン

実施例 21 (a) で得られた 1-(2-ベンジロキシフェニル)-2, 6-ジメチルピペラジン及び 2-(4-プロモブチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0119】(c) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミド 2 塩酸塩
実施例 21 (b) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩

とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 90-100°C ;
NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.48(d, J=5.6Hz, 3H), 1.58-1.89(m, 2H), 1.98-2.11(m, 1H), 2.68-2.78(m, 1H), 3.35-3.72(m, 10H), 5.10(s, 2H), 6.96-7.46(m, 12H), 7.84(d, J=4.3Hz, 1H), 11.52(br.s, 2H)。

【0120】実施例 22

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号 : 9)

実施例 21 (b) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミンを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 90-100°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.45(d, J=5.6Hz, 3H), 1.71-1.93(m, 2H), 2.13-2.20(m, 1H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.31-3.74(m, 10H), 5.05(s, 2H), 6.95-7.47(m, 12H), 7.81(br.s, 1H), 8.01(d, J=7.9Hz, 1H), 8.02(d, J=7.4Hz, 1H)。

【0121】実施例 23

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号 : 1219)

(a) 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラ

ジン-1-イル) エタノン

実施例 1 (c) で得られた 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エタノンを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0122】(b) 1-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン及び 2-クロロメチルチオフェンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0123】(c) 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン

実施例 23 (b) で得られた 1-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン 820mg (2.6mmol) をエタノール 20mL に溶解させ、10 規定水酸化カリウム水溶液を加え、4 時間加熱還流させた。反応溶液に水を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン 700mg (98%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0124】(d) 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン

実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン及び 2-(4-プロモブチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0125】(e) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 2 塩酸塩
実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 168-169°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.80(m, 2H), 2.03-2.15(m, 2H), 3.07-3.16(m, 4H), 3.55-3.65(m, 8H), 5.26(s, 2H), 6.94-7.18(m, 7H), 7.35(d, J=7.1Hz, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 1H), 7.51(br.s, 1H), 7.92(br.s, 1H), 12.15(br.s, 2H)。

実施例 24

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1182)

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 108-109°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.63-1.74(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 2.56-2.68(m, 4H), 3.05-3.15(m, 4H), 3.50(q, J=6.1Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 6.70(br. s, 1H), 6.89-7.77(m, 12H)。

【0126】実施例 25

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 1334)

(a) 1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン
実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン及びオーガニック・シンセシス・コレクティブボリウム I V, 第 921 頁 (1963 年) [Organic Syntheses Collective Volume IV, 921, (1963).] に記載の方法に従い合成した 3-ブロモメチルチオフェンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0127】(b) 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン

実施例 25 (a) で得られた 1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノンを、実施例 23 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0128】(c) 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン

実施例 25 (b) で得られた 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0129】(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩
実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理す

ることにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 196-202°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.75-1.89(m, 2H), 2.00-2.17(m, 2H), 2.90-3.13(m, 4H), 3.50-3.65(m, 8H), 5.15(s, 2H), 6.98-7.05(m, 3H), 7.05-7.18(m, 3H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.93-8.00(m, 1H)。

【0130】実施例 26

N-(4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1297)

実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-126°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.64-1.75(m, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.43-3.55(m, 2H), 5.12(s, 2H), 6.65-6.80(m, 1H), 6.85-7.03(m, 4H), 7.11-7.18(m, 1H), 7.27-7.50(m, 5H), 7.75-7.81(m, 2H)。

【0131】実施例 27

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 1340)

実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 193-200°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.83(m, 2H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.86-3.10(m, 4H), 3.40-3.60(m, 8H), 5.11(s, 2H), 6.93-7.02(m, 3H), 7.03-7.13(m, 2H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.64-7.77(m, 2H), 8.19-8.23(m, 1H)。

【0132】実施例 28

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド (例示化合物番号: 124)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び

10

20

30

40

50

1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：112-113℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：1.55-1.72(m, 4H), 2.44(t, J=6.8Hz, 2H), 2.59-2.67(m, 4H), 3.11-3.21(m, 4H), 3.45(q, J=6.1Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 6.14(br. s, 1H), 6.16-6.23(m, 1H), 6.52-6.53(m, 1H), 6.88-6.89(m, 1H), 6.95-7.50(m, 9H), 9.45(br. s, 1H)。

【0133】実施例 2 9

1 H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド(例示化合物番号：1205)

実施例 2 3 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：116-117℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：1.59-1.72(m, 4H), 2.40-2.53(m, 2H), 2.60-2.69(m, 4H), 3.12-3.21(m, 4H), 3.45(q, J=6.2Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.14-7.33(m, 11H), 9.42(br. s, 2H)。

実施例 3 0

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド(例示化合物番号：1234)

実施例 2 3 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：100-110℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：1.83-1.89(m, 2H), 2.12-2.19(m, 2H), 3.31-4.65(m, 12H), 5.55(s, 2H), 6.96-8.03(m, 8H), 9.13-9.34(m, 3H), 10.08(s, 1H)。

実施例 3 1

N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号：1296)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン
実施例 2 5 (b) で得られた 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0134】(b) N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド

イル)エチル)ベンズアミド

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：155-158℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.62-2.73(m, 6H), 3.10-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.92-7.03(m, 4H), 7.15(dd, J=4.7Hz, J=1.3Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.41-7.52(m, 3H), 7.77-7.83(m, 2H)。

【0135】実施例 3 2

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号：1332)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：162-165℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.6-2.7(m, 6H), 3.1-3.2(m, 4H), 3.57(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.78(br. s, 1H), 6.9-7.0(m, 4H), 7.08(dd, J=4.9Hz, J=3.8Hz, 1H), 7.15(d, J=5.2Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.46(d, J=5.7Hz, 1H), 7.51(d, J=3.9Hz, 1H)。

【0136】実施例 3 3

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号：1338)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：161-163℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.6-2.7(m, 6H), 3.1-3.2(m, 4H), 3.56(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.70(br. s, 1H), 6.9-7.0(m, 4H), 7.15(dd, J=4.7Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.39(dd, J=5.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.86-7.88(m, 1H)。

【0137】実施例 3 4

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号：1217)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン
実施例 2 3 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2

ーブロモエチル) イソインドールー 1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0138】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド

実施例 34 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 129-132°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.71(m, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.56(q, J=5.6Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.76(br.s, 1H), 6.93-7.09(m, 7H), 7.32(dd, J=5.4Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.46(d, J=5.8Hz, 2H), 7.51(dd, J=4.4Hz, J=1.2Hz, 1H)。

実施例 35

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド (例示化合物番号: 1223)

実施例 34 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 117-119°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.71(m, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.55(q, J=5.6Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.71(br.s, 1H), 6.97-7.40(m, 9H), 7.87(dd, J=2.6Hz, J=1.2Hz, 1H)。

実施例 36

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(チオフェン-2-イルメトキシ) ピリジン-2-イル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号: 1220)

実施例 23 (b) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド及びチオフェン-2-イルメタノールを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(チオフェン-2-イルメトキシ) ピリジン-2-イル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 94-96°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.44-4.48(m, 12H), 5.31(s, 2H), 7.00-8.81(m, 9H), 8.83(br.s, 1H)。

【0139】実施例 37

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-

(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 1208)

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 102-110°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.76(m, 2H), 2.03-2.05(m, 2H), 3.01-6.67(m, 12H), 3.93(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.01(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.88-7.34(m, 9H)。

実施例 38

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド (例示化合物番号: 1031)

(a) 1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エタノン
実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) エタノン及びジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ, 第72巻, 第2195頁(1950年) [J. Am. Chem. Soc., 72, 2195, (1950).] に記載の方法に従い合成した 2-クロロメチルフランを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0140】(b) 1-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン

実施例 38 (a) で得られた 1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エタノンを、実施例 23 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0141】(c) 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミン

実施例 38 (b) で得られた 1-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン及び 2-(2-ブロモエチル) イソインドールー 1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0142】(d) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド

実施例 38 (c) で得られた 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロ

リドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：115-118℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.66-2.70(m, 6H), 3.10-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.6Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.78(br.s, 1H), 6.92-7.00(m, 4H), 7.08(dd, J=4.9Hz, J=3.7Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 3H)。

【0143】実施例 3 9

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：1021) 実施例 3 8 (c) で得られた 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を用い、実施例 4 と同様に反応を行い目的化合物を結晶として得た。

融点：100-101℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.61-2.74(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.54(q, J=5.7Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.24(dd, J=6.5Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.55-6.60(m, 2H), 6.92-6.93(m, 1H), 6.94-7.01(m, 4H), 7.44(d, J=1.8Hz, 1H), 9.37(br.s, 1H)。

【0144】実施例 4 0

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：1316)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：185-187℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.60-2.75(m, 6H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.54(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.24(dd, J=6.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 6.52-6.63(m, 2H), 6.90-6.95(m, 1H), 6.95-7.01(m, 4H), 7.15(dd, J=4.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 9.34(br.s, 1H)。

【0145】実施例 4 1

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号：1322)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメ

トキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点：74-79℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：3.00(br.s, 1H), 3.19-3.28(m, 2H), 3.47-3.70(m, 6H), 3.82-3.91(m, 2H), 3.94(s, 3H), 5.10(s, 2H), 6.11(dd, J=4.0Hz, J=2.5Hz, 1H), 6.70-6.73(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.05(t, J=4.3Hz, 1H), 7.09-7.12(m, 2H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.37(dd, J=4.9Hz, J=2.9Hz, 1H), 8.18(br.s, 1H)。

【0146】実施例 4 2

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：1203)

実施例 3 4 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：145-147℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.62-3.58(m, 12H), 5.28(s, 2H), 6.21-7.33(m, 11H), 9.67(br.s, 1H)。

【0147】実施例 4 3

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号：1206)

実施例 3 4 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点：111-112℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：3.87-3.91(m, 8H), 3.94(s, 3H), 4.35-4.47(m, 2H), 5.07(br.s, 2H), 5.66(s, 2H), 6.10-8.13(m, 11H)。

【0148】実施例 4 4

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：1213)

実施例 3 4 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 3, 5-ジメチルイソキサゾール

ルー 4-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：123-124℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.46(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.65-3.54(m, 12H), 5.28(s, 2H), 6.54(br. s, 1H), 6.96-7.34(m, 7H)。

【0149】実施例 4 5

1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド (例示化合物番号：1204)

(a) 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン 実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0150】(b) 1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 実施例 4 5 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：132-134℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：1.79(sep, J=5.9Hz, 2H), 2.58(t, J=5.9Hz, 2H), 2.61-2.75(m, 4H), 3.10-3.28(m, 4H), 3.55(q, J=5.9Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 6.91-7.04(m, 5H), 7.07(d, J=3.1Hz, 1H), 7.31(dd, J=4.2Hz, J=1.1Hz, 1H), 7.70(br. s, 1H), 10.16(br. s, 1H)。

【0151】実施例 4 6

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号：1207)

実施例 4 5 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.22(sep, J=6.0Hz, 2H), 3.15-3.22(m, 2H), 3.44-3.65(m, 8H), 3.94(s, 3H), 4.08-4.24(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.07(dd, J=3.9Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 6.96-7.03(m, 3H), 7.07

(d, J=6.0Hz, 1H), 7.18(d, J=2.1Hz, 1H), 7.33(dd, J=5.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.44(d, J=7.9Hz, 1H), 7.63(br. s, 1H), 12.53(br. s, 1H)。

【0152】実施例 4 7

N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号：444)

(a) N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例 3 (b) で得られた N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0153】(b) N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例 4 7 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び 1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：121-122℃；

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm：2.65-2.74(m, 6H), 3.12-3.22(m, 4H), 3.55-3.62(m, 2H), 3.83(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.94-6.99(m, 4H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.25-7.33(m, 1H), 7.41-7.52(m, 4H), 7.77-7.82(m, 2H)。

【0154】実施例 4 8

N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号：588)

(a) 安息香酸 3-(2-(4-(2-ベンゾイルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル)フェノキシメチル)フェニルエステル

実施例 4 7 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び安息香酸 3-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0155】(b) N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例 4 8 (a) で得られた安息香酸 3-(2-(4-(2-ベンゾイルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル)フェノキシメチル)フェニルエステル 35 mg

(0.07 mmol) をエタノール 2 mL に溶解させ、氷冷下 4 規定水酸化カリウム水溶液を加え、20 分間反応させた。1 規定塩酸水溶液を用いて反応溶液を弱アルカリ性にした後減圧下溶媒を溜去した。水層を酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて

乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド 17mg (60%) を結晶として得た。

融点: 152-153°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.66-2.75(m, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.61(q, J=5.5Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.79(dd, J=8.5Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.82-6.96(m, 5H), 6.98-7.01(m, 2H), 7.25(t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.51(m, 3H), 7.76-7.80(m, 2H)。

実施例 49

チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド (例示化合物番号: 1218) (a) 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0156】(b) チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド

元素分析: Anal. Calcd for C₂₇H₃₆N₄O₂Cl₂ : C, 62.42; H, 6.99; N, 10.79.

Found : C, 62.21; H, 7.26; N, 10.50.

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.72-1.77(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 3.07-3.24(m, 2H), 3.44-3.59(m, 8H), 3.93(s, 2H), 4.11(br.s, 1H), 5.25(s, 2H), 6.07-6.09(m, 1H), 6.69-7.47(m, 12H)。

【0158】実施例 51

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 124)

実施例 28 で得られた 1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを塩酸塩とし、目的化合物を結晶として得た。

融点: 205-206°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.76-4.52(m, 16H), 5.35(s, 2H), 6.21(br.s, 1H), 6.91-7.71(m, 13H), 10.00(br.s, 1H)。

【0159】実施例 52

N-(3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピル)ニコチンアミド 3塩酸塩 (例示化合物番号: 1233)

実施例 45 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミンを、実施例 4 と同様に反応させ、

*ニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド

実施例 49 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 125-129°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.13-2.24(m, 2H), 3.34-3.41(m, 2H), 3.50-3.74(m, 6H), 3.86-4.29(m, 2H), 4.48-4.65(m, 2H), 5.55(s, 2H), 6.98-7.10(m, 3H), 7.18(d, J=8.1Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.29-7.38(m, 5H), 7.49(d, J=5.1Hz, 1H), 7.73-7.83(m, 2H)。

【0157】実施例 50

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 141)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

後処理することにより、N-(3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピル)ニコチンアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.18-2.45(m, 2H), 3.20-3.53(m, 4H), 3.54-3.80(m, 8H), 5.35(s, 2H), 6.91-7.10(m, 4H), 7.13-7.23(m, 3H), 7.35(d, J=5.2Hz, 1H), 8.04-8.10(m, 1H), 8.96(d, J=5.3Hz, 1H), 9.16(d, J=7.7Hz, 1H), 9.61(s, 1H)。

【0160】実施例 53

N-(2-(4-(2-(4-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 636)

実施例 47 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び安息香酸 4-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例 6 (b)、次いで実施例 48 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.65-2.72(m, 6H), 3.11-3.20(m, 4H), 3.60(q, J=5.4Hz, 2H), 5.03(s, 2H)。

H), 6.85(d, J=8.6Hz, 2H), 6.91-7.01(m, 5H), 7.31(d, J=8.6Hz, 2H), 7.40-7.54(m, 4H), 7.77-7.81(m, 2H)。

【0161】実施例 5 4

N-(2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 515)

実施例 4 7 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び 1-クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 98-99°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.71(m, 6H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.54-3.62(m, 2H), 3.83(s, 1H), 5.06(s, 2H), 6.85-6.98(m, 7H), 7.35-7.51(m, 5H), 7.7-7.82(m, 2H)。

【0162】実施例 5 5

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 499)

(a) 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 2 3 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン及び 1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 6

(b)、次いで実施例 1 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0163】(b) 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例 5 5 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0164】(c) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩
実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 153-157°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.37(d, J=3.9 Hz, 2H), 3.66(t, J=14Hz, 4H), 3.81(s, 3H), 3.86-3.93

(m, 4H), 4.48-4.57(m, 2H), 5.30(s, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.96-7.10(m, 5H), 7.20-7.33(m, 2H), 7.49(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 8.03(d, J=2.9Hz, 1H), 8.74-8.78(m, 1H), 11.82(br.s, 2H)。

【0165】実施例 5 6

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 504)

10 実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 88-110°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.34(br.s, 2H), 3.54-3.79(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.91(br.s, 2H), 4.28-4.38(m, 2H), 5.25(s, 2H), 6.87(dd, J=7.3Hz, J=2.1Hz, 1H), 7.00-7.03(m, 4H), 7.21(d, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.52(d, J=7.9Hz, 1H), 7.72(d, J=4.3Hz, 1H), 8.33(d, J=3.3Hz, 1H), 8.67(br.s, 1H), 12.71(br.s, 2H)。

【0166】実施例 5 7

1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 477)

実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 136-138°C ;

40 NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.33(br.s, 2H), 3.59-3.73(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.89(br.s, 2H), 4.22-4.30(m, 2H), 5.24(s, 2H), 6.21-6.25(m, 1H), 6.85-7.33(m, 10H), 7.48(d, J=7.4Hz, 1H), 8.39(br.s, 1H), 9.96(br.s, 1H), 12.42(br.s, 1H)。

実施例 5 8

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 482)

50 実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メ

トキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 114-125°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.34-3.46(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.86(br.s, 2H), 3.94(s, 3H), 4.30-4.43(m, 2H), 4.97-5.06(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.09(dd, J=3.9Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.85(dd, J=8.5Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.98-7.35(m, 8H), 8.01(d, J=8.5Hz, 1H), 13.21(br.s, 2H)。

【0167】実施例59

N-(2-(4-(2-(2-フェニルエトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号: 12)

実施例47(a)で得られたN-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) ベンズアミド及びメタンスルホン酸 フェネチルエステルを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 110-112°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.71(m, 6H), 2.93-3.03(m, 4H), 3.16(t, J=6.7Hz, 2H), 3.55-3.65(m, 2H), 4.26(t, J=6.7Hz, 2H), 6.80-6.99(m, 7H), 7.20-7.31(m, 4H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.75-7.82(m, 2H)。

【0168】実施例60

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 501)

(a) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン
実施例55(a)で得られた1-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン及び2-(4-ブロモブチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0169】(b) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩
実施例60(a)で得られた4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラ

ジン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。
NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.83(m, 2H), 2.02-2.07(m, 2H), 3.10-3.18(m, 2H), 3.45-3.63(m, 6H), 3.67-3.80(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.31-4.35(m, 2H), 5.28(s, 2H), 6.87(dd, J=9.0Hz, J=2.2Hz, 1H), 6.96-7.36(m, 7H), 7.45(d, J=4.6Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.85(d, J=3.8Hz, 1H), 12.81(br.s, 2H)。

【0170】実施例61

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 506)

実施例60(a)で得られた4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.75(br.s, 2H), 2.00(br.s, 2H), 3.19(br.s, 2H), 3.48(br.s, 2H), 3.61-3.66(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.92(br.s, 2H), 4.48-4.53(m, 2H), 5.31(s, 2H), 6.85(dd, J=8.9Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.95-7.06(m, 4H), 7.22-7.32(m, 3H), 7.62(d, J=5.1Hz, 1H), 7.67-7.82(m, 2H), 8.17(d, J=2.3Hz, 1H), 12.53(br.s, 2H)。

【0171】実施例62

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 479)

実施例60(a)で得られた4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及び1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77(br.s, 2H), 2.01(br.s, 2H), 3.20(br.s, 2H), 3.50(br.s, 2H), 3.61-3.68(m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.08-4.23(m, 2H), 4.72-4.82(m, 2H), 5.38(s, 2H), 6.20(br.s, 1H), 6.85(dd, J=8.3Hz, J=2.1Hz, 1H), 6.94-7.08(m, 6H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.91(d, J=7.5Hz, 1H), 10.47(br.s, 1H), 12.73(br.s, 2H)。

【0172】実施例63

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-

(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 484)

実施例 60 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.82(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 3.20(br.s, 2H), 3.46(t, J=6.2Hz, 2H), 3.55-3.65(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.10-4.19(m, 2H), 4.76-4.86(m, 2H), 5.39(s, 2H), 6.06(d, J=3.9Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.80(dd, J=3.9Hz, J=1.4Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.97-7.10(m, 4H), 7.27-7.32(m, 3H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 13.28(br.s, 2H)。

実施例 64

N-(2-(4-(2-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 449)

実施例 47 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー, 第 26 巻, 第 42 頁 (1983 年) [J. Med. Chem., 26, 42, (1983).] に記載の方法に従い合成したメタンシルホン酸 3-メトキシフェネチルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 72-74°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.58-2.80(m, 6H), 2.96-3.06(m, 4H), 3.13(t, J=6.5Hz, 2H), 3.57-3.68(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.26(t, J=6.5Hz, 2H), 6.76(dd, J=8.2Hz, J=2.3Hz, 1H), 6.82-7.01(m, 7H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.78-7.87(m, 2H)。

【0173】実施例 65

N-(4-(4-(2-(3-メトキシチオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1249)

(a) N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 6 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0174】(b) (3-メトキシチオフェン-2-イル)メタノール

水素化リチウムアルミニウム 4.0 g (107 mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 70 mL に懸濁させ、-78°C に冷却した後 3-メトキシチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル 10.8 g (63 mmol) のテトラヒドロフラン 150 mL 溶液をゆっくり滴下し、10 分間反応させた。反応溶液に水 4 mL を滴下し、次いで 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を滴下し 15 分間撹拌した後、水 12 mL を滴下し 80 分間撹拌した。反応溶液にテトラヒドロフラン 200 mL を加え、反応溶液をセライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧下溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、(3-メトキシチオフェン-2-イル)メタノール 7.42 g (82%) を得た。

【0175】(c) N-(4-(4-(2-(3-メトキシチオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 65 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 3.5 g (10 mmol)、実施例 6

(b) で得られた (3-メトキシチオフェン-2-イル)メタノール 2.9 g (20 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 5.2 g (20 mmol) をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解させ、-78°C に冷却した後アゾジカルボン酸ジエチル 3.5 g (20 mmol) をゆっくり滴下し、室温に昇温した後 8 時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(4-(4-(2-(3-メトキシチオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 2.5 g (52%) を結晶として得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.57-1.73(m, 4H), 2.46(t, J=6.8Hz, 2H), 2.57-2.66(m, 4H), 3.08-3.16(m, 4H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.25(d, J=3.3Hz, 1H), 6.70(br.s, 1H), 6.88-7.00(m, 4H), 7.24(d, J=3.3Hz, 1H), 7.39-7.49(m, 3H), 7.74(s, 1H), 7.76(d, J=6.6Hz, 1H)。

【0176】実施例 66

N-(4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1345)

(a) (4-メトキシチオフェン-3-イル)メタノール

4-メトキシチオフェン-3-カルボン酸メチルエステルを、実施例 65 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0177】(b) N-(4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 65 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒ

ドロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチル) ベンズアミド及び実施例66(a)で得られた(4-メトキシチオフェン-3-イル) メタノールを、実施例65(c)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.76(m, 4H), 2.46(t, J=6.8Hz, 2H), 2.58-2.67(m, 4H), 3.06-3.14(m, 4H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.72(br.s, 1H), 6.83(d, J=5.5Hz, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.20(d, J=5.7Hz, 1H), 7.75(d, J=1.8Hz, 1H), 7.77(d, J=4.6Hz, 1H)。

【0178】実施例67

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 1塩酸塩 (例示化合物番号: 1599)

(a) 酢酸 2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエステル

氷冷攪拌下、無水酢酸46ml (0.49mol)を2-アミノ-4-メチルフェノール30g (0.24mol)のピリジン(50mL)溶液に滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物49g (97%)を油状物質として得た。これは、精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) アセトアミド

氷冷攪拌下、4規定水酸化ナトリウム水溶液200mlを、実施例67(a)で得られた酢酸2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエステル49gのメタノール(300ml)溶液に滴下し、30分間攪拌した。反応終了後、希塩酸を用いて溶液のpHを弱酸性とした後、エーテルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物38g (98%)を無色結晶として得た。

(c) N-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) アセトアミド

実施例67(b)で得られたN-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) アセトアミド及び1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。*

元素分析: Anal. Calcd for C₂₉H₃₉N₄O₃Cl: C, 66.08; H, 7.46; N, 10.63.

Found: C, 65.85; H, 7.51; N, 10.54.

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.77(q, J=6.6Hz, 2H), 1.96-2.06(q, J=7.3Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.99-3.05(m, 2H), 3.07-3.39(m, 2H), 3.42-3.52(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.07-6.09(m, 1

* (d) 2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン

氷冷攪拌下、4規定水酸化カリウム水溶液150mlを、実施例67(c)で得られたN-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) アセトアミド45g (0.158mol)のエタノール(280mL)溶液に滴下し、8時間加熱還流した。減圧下溶媒を溜去し、次いで、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン36g (93%)を得た。

(e) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン

実施例67(d)で得られた2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミンを、実施例1(c)、実施例67(d)、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(f) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド

実施例67(e)で得られた4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(g) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 1塩酸塩

-78℃にて攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液0.84ml (3.4mmol)を、実施例67(f)で得られた1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド1.4g (2.8mmol)のエーテル(300mL)溶液に滴下し、30分間攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物1.47g (100%)をアモルファスとして得た。

【0179】実施例68

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-

メトキシベンジロキシ) - 5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1605)

実施例 67 (e) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-2-カル*

元素分析: Anal. Calcd for $C_{28}H_{36}N_3O_3SCl$: C, 63.44; H, 6.84; N, 7.93.

Found: C, 63.38; H, 6.72; N, 7.94.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.73-1.88 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 4H), 3.42-3.59 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.11 (t, J=4.3Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.48 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.80-7.83 (br s, 1H), 7.97 (d, J=3.4Hz, 1H), 11.99-12.18 (br s, 1H).

【0180】実施例 69

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1585)

(a) 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

2-アミノ-4-クロロフェノールを、実施例 67

元素分析: Anal. Calcd for $C_{28}H_{36}N_4O_3Cl_2$: C, 61.14; H, 6.63; N, 10.23.

Found: C, 61.01; H, 6.55; N, 10.18.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.71-1.83 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.96-3.31 (m, 4H), 3.39-3.71 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.07-6.09 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.84-7.07 (m, 8H), 7.31 (t, J=8.2Hz, 1H), 12.48-12.52 (br s, 1H).

【0181】実施例 70

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1591)

★

元素分析: Anal. Calcd for $C_{27}H_{33}N_3O_3SCl_2$: C, 58.90; H, 6.04; N, 7.63.

Found: C, 58.84; H, 6.12; N, 7.56.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.65-1.82 (m, 2H), 1.86-2.15 (m, 2H), 2.84-3.15 (m, 4H), 3.34-3.71 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.83-6.98 (m, 6H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

【0182】実施例 71

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1613)

(a) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン 2-ニトロ-4-メトキシフェノ-

* ボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることによりするることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

※ (a)、実施例 67 (b)、実施例 67 (c)、実施例 67 (d)、次いで実施例 67 (e) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例 69 (a) で得られた 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

★実施例 69 (a) で得られた 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

ル及び 1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン酸化白金 500 ml を、実施例 71 (a) で得られた 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン 8 g (0.027 mol) のメタノール (300 ml) 溶液に加え、水素気流下、室温で 1 時間反応させた。触媒をろ別し、得られた溶液の溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン 2.

9 g (40%) を得た。

(c) 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン

実施例 71 (b) で得られた 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミンを、実施例 1

(c)、実施例 67 (d)、実施例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 10
4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベン*

元素分析: Anal. Calcd for $C_{29}H_{39}N_4O_4Cl$: C, 64.13; H, 7.24; N, 10.32.

Found: C, 64.02; H, 7.15; N, 10.33.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72-1.81(m, 2H), 1.98-2.09(m, 2H), 2.80-3.08(m, 4H), 3.40-3.55(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.95(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.10-6.12(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.55-6.57(m, 1H), 6.72(s, 1H), 6.87-6.99(m, 6H), 7.29-7.36(m, 1H)。

【0183】実施例 72

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1619)

※

元素分析: Anal. Calcd for $C_{28}H_{36}N_3O_4SCl$: C, 61.58; H, 6.64; N, 7.69.

Found: C, 61.45; H, 6.58; N, 7.52.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-1.99(m, 2H), 2.04-2.15(m, 2H), 2.88-3.12(m, 4H), 3.46-3.67(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.56(d, $J=4.7$ Hz, $J=1.8$ Hz, 2H), 6.87-6.89(m, 2H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.08(t, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.45 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.94(d, 2.7Hz, 1H), 11.98-12.09(br s, 1H)。

【0184】実施例 73

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-★

元素分析: Anal. Calcd for $C_{28}H_{37}N_4O_3Cl$: C, 65.55; H, 7.27; N, 10.92.

Found: C, 65.32; H, 7.21; N, 10.89.

NMR スペクトル(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72(q, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.01(q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.03-3.22(m, 4H), 3.41-3.79(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.05-6.08(m, 1H), 6.68-6.69(m, 1H), 6.85-7.10(m, 9H), 7.27-7.35(m, 1H), 12.20-12.39(br s, 1H)。

【0185】実施例 74

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 554)

(a) 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン及び 1-

* ジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例 71 (c) で得られた 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

※実施例 71 (c) で得られた 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

★(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 484)

実施例 63 で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを、実施例 67 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例 1 (a)、次いで実施例 67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン
実施例 74 (a) で得られた 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド

チオフェン-2-カルボン酸 125 mg (0.97 mm

o 1) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、カルボニルジイミダゾール 143 mg (0.88 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。このものを実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン 270 mg (0.79 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に加え、室温で 24 時間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物 0.27 g (7.6%) を得た。

(d) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩

実施例 7 4 (c) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを、実施例 6 7 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.15-3.30(m, 4H), 3.50-3.70(m, 4H), 3.75-3.81(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.90-3.97(m, 2H), 5.07(s, 2H), 6.92(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.99(t, J=8.2 Hz, 2H), 7.05-7.15(m, 3H), 7.34(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05(d, J=2.9 Hz, 1H), 8.80(br s, 1H), 12.25(br s, 2H)。

【0186】実施例 7 5

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 558)

実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.35-3.45(m, 2H), 3.50-3.78(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.85-3.90(m, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 5.20(s, 2H), 6.85-7.08(m, 4H), 7.15-7.35(m, 2H), 7.40(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68(dd, J=7.6 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 8.29(d, J=3.5 Hz, 1H)。

【0187】実施例 7 6

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号:

544)

実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.35-3.45(m, 2H), 3.46-3.76(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.84-3.90(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 5.22(s, 2H), 6.20-6.25(m, 1H), 6.85-7.10(m, 7H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.35-7.60(m, 2H), 10.22(br s, 2H)。

実施例 7 7

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 546)

実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 118-125 °C ;

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.40-3.50(m, 2H), 3.60-3.77(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.81-3.91(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.22-4.33(m, 2H), 4.80-4.95(m, 2H), 5.37(s, 2H), 6.09-6.12(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.89(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.00(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.12(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.28-7.36(m, 1H), 7.49(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.95(d, J=8.2 Hz, 1H)。

【0188】実施例 7 8

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 483)

(a) 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン
実施例 5 5 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
 実施例 78 (a) で得られた 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.15-2.30(m, 2H), 3.25-3.30(m, 2H), 3.55-3.65(m, 6H), 3.82(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.15-4.25(m, 2H), 4.85-5.00(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.86(dd, J=8.1Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.90-7.15(m, 5H), 7.25-7.35(m, 2H), 7.55(br s, 1H), 7.98(d, J=8.1Hz, 1H), 13.05(br s, 2H)。

【0189】実施例 79

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
 (例示化合物番号: 1623)

(a) 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン
 実施例 74 (a) で得られた 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブプロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
 実施例 79 (a) で得られた 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-129℃ ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.10-2.30(m, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.45-3.71(m, 6H), 3.80(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.95-5.10(m, 2H), 5.41(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.85-7.02(m, 4H), 7.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.34(t, J=7.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 2H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H), 13.10(brs, 2H)。

【0190】実施例 80

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
 (例示化合物番号: 1635)

(a) 1-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン及び 4-クロロメチル-1, 2-ジメトキシベンゼンを、実施例 1 (a)、次いで実施例 67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例 80 (a) で得られた 1-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブプロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩

実施例 80 (b) で得られた 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.10-2.20(m, 2H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.45-3.65(m, 6H), 3.75-3.85(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.06-6.08(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.80-7.25(m, 8H), 7.61(br s, 1H), 12.30(brs, 2H)。

【0191】実施例 81

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
 (例示化合物番号: 1575)

(a) 1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン及び 1-クロロメチル-2-メトキシベンゼンを、実施例 1

(a)、次いで、実施例 67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン
実施例 81 (a) で得られた 1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブ
ロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実
施例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応さ
せ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸
3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェ
ニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩
実施例 81 (b) で得られた 3-(4-(2-(2-メ
トキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ
ル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-
2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応さ
せ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロ
ール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシ
ベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロ
ピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的
化合物を結晶として得た。

融点 : 125-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.15-2.30(m,
2H), 3.25-3.30(m, 2H), 3.50-3.70(m, 6H), 3.90(s, 3H),
3.94(s, 3H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.96(t, J=11.8Hz, 2H),
5.49(s, 2H), 6.03-6.06(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.90-7.0
2(m, 3H), 7.15(d, J=8.5Hz, 1H), 7.31(t, J=7.5Hz, 2H),
7.56(dd, J=7.5Hz, J=1.5Hz, 1H), 8.02(d, J=7.0Hz, 1H), 1*

元素分析 : Anal. Calcd for C₂₇H₃₅N₃O₃Cl : C, 64.98; H, 7.07; N, 11.23.

Found : C, 64.69; H, 7.00; N, 11.11.

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.81(m,
2H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.97-3.06(m, 4H), 3.40-3.59
(m, 8H), 3.83(s, 3H), 5.01(s, 2H), 6.22(dd, J=6.0Hz, J=
2.6Hz, 1H), 6.87-7.00(m, 7H), 7.03-7.10(m, 1H), 7.32
(d, J=8.6Hz, 2H), 7.47-7.52(m, 1H), 9.86-9.92(m, 1H)。

【0193】実施例 83

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-
(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)
ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩 (例示
化合物番号 : 547)

実施例 82 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メ
トキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ
ル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2
-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、
後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-
2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベン
ジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルア
ミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物
をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.80(br※

元素分析 : Anal. Calcd for C₂₇H₃₄N₃O₃SCl : C, 62.84; H, 6.64; N, 8.14.

Found : C, 62.81; H, 6.51; N, 8.08.

* 3.08(br s, 2H)。

【0192】実施例 82

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-
(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-
1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号 :
545)

(a) 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキ
シ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン
実施例 74 (a) で得られた 1-(2-(4-メトキシ
ベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(4-ブ
ロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実
施例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応さ
せ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-
(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペ
ラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例 82 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メ
トキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ
ル)ブチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸
を、実施例 74 (c) と同様に反応を行い、後処理す
ることにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 4-
(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)
ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩
酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 84-87°C ;

※ s, 2H), 1.88-2.09(brs, 2H), 2.97-3.23(br s, 4H), 3.3
5-3.63(m, 6H), 3.64-3.87(br s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.92
(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.06-6.09(m, 1H), 6.68-6.70(m, 1
H), 6.85-7.04(m, 6H), 7.10(t, J=7.7Hz, 2H), 7.33(d, 6.
0Hz, 2H)。

【0194】実施例 84

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-
メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ
ル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号 : 55
5)

実施例 82 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メ
トキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ
ル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボン酸を、
実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理すること
により、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-
(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-
1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とす
ることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 190-191°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.68-1.86(m, 2H), 1.97-2.10(m, 2H), 2.99-3.05(m, 4H), 3.30-3.56(m, 8H), 3.83(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.87-6.99(m, 5H), 7.02-7.09(m, 2H), 7.32(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.80(m, 1H), 7.91-7.93(m, 1H)。

【0195】実施例 85

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 439)

(a) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド

実施例 50 で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-メトキシベンジルブロミド

氷冷攪拌下、2-メトキシベンジルアルコール 0.67 g (4.9 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、トリフェニルフォスフィン 2.55 g (9.8 mmol)、コリジン 0.8 mL (6.3 mmol)、四臭化炭素 2.09 g (6.3 mmol) を加え、窒素気流下、20 分間反応させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、2-メトキシベンジルブロミド 0.59 g (61%) を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

実施例 85 (a) で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド及び実施例 85 (b) で得られた 2-メトキシベンジルブロミドを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.62-1.89(br s, 2H), 1.91-2.18(br s, 2H), 2.92-3.17(br s, 2H), 3.17-3.38(br s, 2H), 3.38-3.72(m, 6H), 3.72-3.92(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.94(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.09(m, 1H), 6.80-7.22(m, 8H), 7.25-7.50(m, 2H)。

【0196】実施例 86

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 1636)

実施例 85 (a) で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド及び 4-クロロメチル-1,2-ジメトキシベンゼンを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.58-1.82(br s, 2H), 1.82-2.18(br s, 2H), 2.94-3.36(m, 4H), 3.37-3.69(m, 6H), 3.69-4.00(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.06-6.09(m, 1H), 6.68-6.69(m, 1H), 6.77-6.92(m, 5H), 6.94-7.05(m, 2H), 7.06-7.25(m, 2H)。

【0197】試験例 1

受容体結合試験

(a) 5-HT₂ 受容体結合試験

雄性ウィスター (Wistar) 系ラット (体重 200~250 g) を断頭した後、脳より前頭葉を取り出し、組織重量の 10 倍量の氷冷した 0.25 M シュクロース (sucrose) を加えホモジナイズ (ガラスホモジナイザー、1,200 rpm、4 strokes) した。遠心 (1,086 × g、10 分間、4℃) した後、上清と沈査に分けた。沈査は 0.25 M シュクロースを加え再度ホモジナイズおよび遠心 (1,086 × g、10 分間、4℃) を行ない、ここで得られた上清と先に得られた上清とを混ぜ、トリス (Tris) 塩酸緩衝液 (50 mM トリス、pH 7.7) を加えた。遠心 (35,000 × g、10 分間、4℃) した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液に懸濁させ、37℃ で 10 分間インキュベートした。遠心 (35,000 × g、10 分間、4℃) を 2 回繰り返し洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス塩酸緩衝液に懸濁 (3~10 mg protein/ml) させ、実験まで -80℃ で凍結して保存した。選択的 5-HT₂ 受容体アンタゴニストである [³H]-ケタンセリン (ketanserin, 0.4 nM) および種々の濃度 (10⁻¹⁰ ~ 10⁻⁷ M) の化合物をトリス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品 (0.1 mg protein) に加え、37℃ で 15 分間インキュベートした (反応容量は 0.5 ml とした)。反応終了後、濾過法 [予め 0.1% ポリエチレニミン (polyethylenimine) 処理した GF/B フィルターを使用した。] により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。20 μM ケタンセリン存在下に於ける [³H]-ケタンセリンの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、[³H]-ケタンセリンの全結合量からの非特異結合の差として求め

た。

【0198】(b) 5-HT_{1A} 受容体結合試験
 雄性ウィスター系ラット（体重200～250g）を断頭した後、脳より海馬を取り出し、組織重量の20倍量の氷冷したトリス塩酸緩衝液（50mMトリス、pH 7.7）を加えホモジナイズ（ポリトロン、セット3、10秒間）した。ホモジネートを遠心（39,800×g、15分間、4℃）した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液で懸濁し、37℃で10分間インキュベートした。遠心（39,800×g、15分間、4℃）を2回繰り返して洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス緩衝液に懸濁（3～10mg protein/ml）させ、実験まで-80℃で凍結して保存した。選択的5-HT_{1A} 受容体アゴニストであるトリチウムでラベルした8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン（以下 [³H]-8-OH-DPAT）* 受容体結合試験

* と略す、最終濃度0.6nM）および種々の濃度（10⁻¹⁰～10⁻⁷M）の化合物を、トリス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品（0.1mg protein）に加え、25℃で40分間インキュベートした（反応容量は0.5mlとした）。反応終了後、濾過法（予め0.1%ポリエチレニミン処理したGF/Bフィルターを使用）により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。10μM 8-OH-DPAT存在下での [³H]-8-OH-DPATの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、 [³H]-8-OH-DPATの全結合量からの非特異結合の差として求めた。

【0199】上記試験の結果、特に表2に記載の化合物群に、両受容体に対する高い親和性が見られた。

【0200】

【表2】

被検化合物	5-HT ₂ 受容体 IC ₅₀ (nM)	5-HT _{1A} 受容体 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	13	2.4
実施例 2	8.3	0.9
実施例 4	6.7	0.9
実施例 9	18	3.4
実施例 11	12	2.8
実施例 12	17	5
実施例 21	2	4.7
実施例 22	3.5	12
実施例 23	18	0.9
実施例 25	14	0.7
実施例 26	19	2.1
実施例 27	15	0.9
実施例 28	3.6	2.5
実施例 29	10	4.4
実施例 37	11	0.7
実施例 46	7.4	3.9
実施例 47	17	1.1
実施例 49	3.5	14
実施例 50	5.7	0.5
実施例 51	4.6	3.4
実施例 55	15	1.5
実施例 56	11	1.7
実施例 57	14	16
実施例 58	14	0.4
実施例 60	2.9	0.6
実施例 61	3.4	0.7
実施例 62	2.0	2.6
実施例 63	1.5	0.5
実施例 65	18	7.2

実施例 6 7	0. 4	1 1
実施例 7 0	1. 8	1 1
実施例 7 3	1. 2	0. 3
実施例 7 8	0. 4	2. 6
実施例 7 9	1. 8	4. 5
実施例 8 0	6. 9	5. 7
実施例 8 2	5. 5	4. 9
実施例 8 3	7. 7	0. 3
実施例 8 4	9	0. 5
実施例 8 5	4. 2	1. 4
実施例 8 6	1 3	0. 4

【0201】試験例2

抗不安作用 (精神的ストレス負荷時に於ける大脳皮質脳波の記録)

1群4～6匹のウィスター系雄性成熟ラット(体重250～390g、日本SLC)を用い、サイコファーマコロジー、第71巻、第117頁(1980年) [Psychopharmacol., 71, 117(1980).]に記載のIwataらの方法を一部改変して実験を行なった。ペントバルビタール(pentobarbital)麻酔(50mg/kg、i. p.)下に動物を脳定位固定装置(SN-7、成茂)上に固定し、頭皮を切開して頭蓋骨を露出させ、感覚運動野に1対の銀球電極(直径: 0. 5mm)を装着し、ネジ釘及びアース電極と共に歯科用セメントで固定した上、9ピンのソケットにハンダ付けし、歯科用セメントで固定した。感染を防ぐ目的でペニシリンG (penicillineG、10, 000U)を筋注し、術後少なくとも1週間を経過して傷口が治癒した後に実験に使用した。実験に当たっては、床にグリッド(直径: 5mm、間隔: 10mm)を設置した透明なアクリル製観察箱(200×300×500mm、刺激ケージ)の中に動物を入れ、45秒間*

* 放置した後に15秒間電撃(持続0. 3ミリ秒、100Vの矩形波パルス)を10Hzの頻度を与え、電撃を断つと同時に動物を飼育ケージに戻した。この操作を1分毎に約15回繰り返した後に刺激ケージに電撃を与えることなく動物を入れ(精神的ストレス負荷)、10秒間の脳波を記録し、周波数解析してそのパワーをATAC450(日本光電)を用いて解析した。別に飼育ケージの中でも同じ時間(10秒間)の脳波を記録解析し、ストレス負荷時に於けるα波(7. 5Hz～13Hz)帯域成分が安静時飼育ケージ内の130%以上の動物のみを選択して薬剤効果を調べる実験に用いた。尚、被験薬物または溶媒投与後15、30、45及び60分後に動物をストレス負荷ケージ内に入れ、上記の時間の脳波を記録、周波数解析した。統計解析はエクセルの対のt検定(Students paired t-test, MS excel v.5)を行ない、P<0. 05の時、有意差ありと判定した。結果を表3に示す。

【0202】

【表3】

抗不安作用(精神ストレスに対する鎮静作用)

被験化合物	抗不安作用 (mg/kg)	(最小有効用量)
実施例 2 8	1 0	(I P)
実施例 3 7	1 0	(P O)
実施例 4 6	1 0	(I P)
実施例 4 7	1 0	(P O)
実施例 5 0	1 0	(P O)
実施例 5 5	1 0	(P O)
実施例 5 8	1 0	(P O)
実施例 6 3	1 0	(P O)

【0203】試験例3

1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン(以下、DOIと略す)誘発head twitch (DOI拮抗作用)

ddy雄性マウス(3週齢で入荷、日本SLC)を入荷後1週間経過してから、1群5～7匹使用した。DOI塩酸塩(RBI)は生理食塩水に溶解させたものを用いた。時に実験前日の夕刻より絶食を課した。被験化合物

の用量は通常公比3により3用量を設定した。被験化合物を経口投与して一定時間後、DOI塩酸塩(2.5mg/kg)を腹腔内に投与し、その直後から10分間のhead twitch数を測定した。投与容量はいずれも10ml/kgとした。溶媒投与群の平均head twitch数の半分にhead twitch数を抑* DOI拮抗作用

* 制する用量(ED₅₀)を医薬統計学—医薬品開発の統計学、第91頁、(1988年)に記載のフィラー(Feller)の定理による方法により求めた。結果を表4に示す。

【0204】

【表4】

被検化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
実施例28	6.4
実施例37	3.4
実施例46	7.6
実施例47	4.7
実施例50	2.9
実施例51	7.5
実施例55	0.6
実施例58	5.0
実施例63	6.5

【0205】試験例4

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制

ddY系雄性成熟マウス(体重26~32g、日本SLC)を1群5~6匹使用した。

(a) スコポラミン(Scopolamine)投与後の運動量：被験化合物を経口投与し、その直後に動物を1匹ずつ運動量測定装置(SCANET MV-10TW; 東洋産業)のケージに入れ、15分後に塩酸スコポラミン(0.3mg/kg, s.c.)を投与した。スコポラミン投与5分後から30分後まで25分間運動量を測定し、5分間毎に集計した。被験化合物の有効判定は以下のとおり行なった。薬物×時間経過の2要因分散分析を行い、算出した薬物効果とくり返し効果の平方和を用いてダネット(Dunnett)の表に従い、5%有意水準の臨界値を求めた。各時間毎の被験化合物の平均値と対照群の平均値の差が臨界値を越えたものを有意点とし、その有*

意点が10分以上連続する検体について有効と判定し

た。またスコポラミン投与5分後から15分後までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率を抑制値とした。

(b) ケタミン(Ketamine)投与後の運動量：被験化合物を経口投与15分後に塩酸ケタミン(40mg/kg, i.p.)を投与した。ケタミン投与5分後から40分後まで35分間運動量を測定し5分間毎に集計した。有効判定はスコポラミンの場合と同様に行なった。

30 抑制率はケタミン投与10分後から30分後までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率で示した。その他はスコポラミンの場合と同様に実験を行なった。結果を表5に示す。

【0206】

【表5】

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制効果

被検化合物	スコポラミン誘発徘徊抑制の 最小有効用量 (mg/kg, PO)	ケタミン誘発徘徊抑制の 最小有効用量 (mg/kg, PO)
実施例28	3	3
実施例37	3	10
実施例46	10	3
実施例47	10	1
実施例50	3	3
実施例51	10	10
実施例55	10	10
実施例58	10	10

	(85)	特開平 1 1 - 8 0 1 1 9
167		168
実施例 6 3	3	3
【0 2 0 7】製剤例 1		
ハードカプセル剤		* トース、2 5 mg のセルロース及び 1 mg のステアリン酸マ
5 0 mg の粉末状の実施例 5 0 の化合物、1 2 8 . 7 mg の		グネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1 錠 2 0
ラクトース、7 0 mg のセルロース及び 1 . 3 mg のステア		0 mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施す
リン酸マグネシウムを混合し、6 0 メッシュのふるいを		ことができる。
通した後、この粉末を 2 5 0 mg の 3 号ゼラチンカプセル		【0 2 0 8】
に入れ、カプセル剤とする。		【発明の効果】本発明のピペラジン誘導体 (I) は、優
製剤例 2	10	れた 5 - H T ₂ 受容体拮抗作用及び 5 - H T _{1A} 受容体作
錠剤		動作用を有し、且つ毒性も弱いので、医薬 [特に精神神
5 0 mg の粉末状の実施例 5 0 の化合物、1 2 4 mg のラク*		経症状の治療剤又は予防剤] として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 207/34		C 0 7 D 207/34	
213/74		213/74	
241/04		241/04	
261/08		261/08	
295/12		295/12	A
333/38		333/38	
401/12	2 0 7	401/12	2 0 7
	2 1 1		2 1 1
405/12	2 0 7	405/12	2 0 7
	2 1 1		2 1 1
	2 1 3		2 1 3
409/12	2 1 3	409/12	2 1 3
409/14	2 0 7	409/14	2 0 7
	2 1 3		2 1 3
413/12	2 1 3	413/12	2 1 3
413/14	2 1 3	413/14	2 1 3

(72)発明者 岩田 宜芳
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株
式会社内